

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/030250 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 39/395**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2004/010697**

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. September 2004 (23.09.2004)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
103 44 799.7 26. September 2003 (26.09.2003) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **GANYMED PHARMACEUTICALS AG**
[DE/DE]; Freiligrathstr. 12, 55131 Mainz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **TÜRECI, Özlem**

[DE/DE]; Philipp von Zabern Platz 1, 55116 Mainz (DE).
SAHIN, Ugur [TR/DE]; Philipp von Zabern Platz 1,
55116 Mainz (DE). **HELFTENBEIN, Gerd** [DE/DE];
Nieder-Ohmener Str. 16, 35329 Gemünden (Felda) (DE).
SCHLÜTER, Volker [DE/DE]; Gilmstrasse 64, 81377
München (DE).

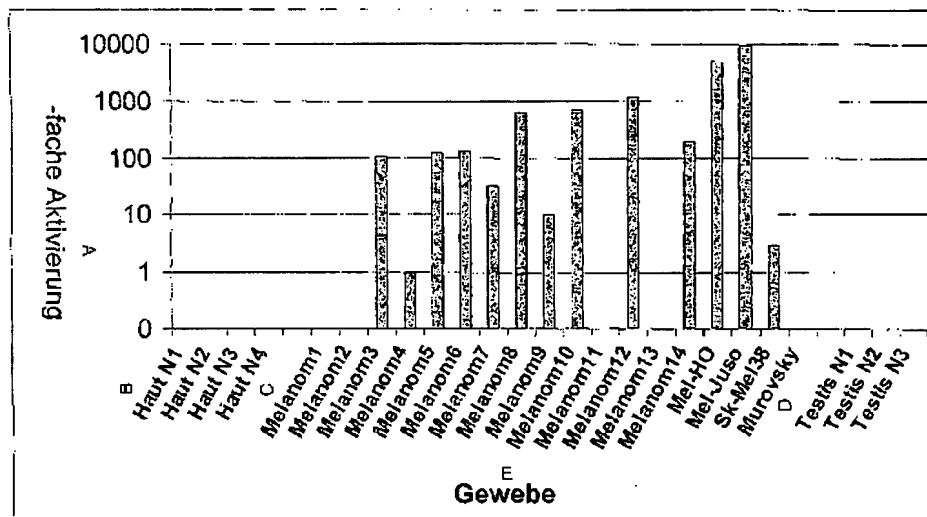
(74) Anwälte: **VOSSIUS, Volker** usw.; Geibelstrasse 6, 81679
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): **AE, AG, AI,**
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IDENTIFICATION OF TUMOUR-ASSOCIATED CELL SURFACE ANTIGENS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY

(54) Bezeichnung: IDENTIFIZIERUNG VON TUMORASSOZIIERTEN ZELLOBERFLÄCHEN-ANTIGENEN FÜR DIE DIA-
GNOSE UND THERAPIE



A ACTIVATION X
B SKIN
C MELANOMA

D TESTICLE
E TISSUE

(57) Abstract: According to the invention, tumour-associated gene products and nucleic acids coding therefor were identified. The present invention relates to the therapy and diagnosis of diseases wherein said tumour-associated gene products are expressed aberrantly. The invention also relates to proteins, polypeptides and peptides which are expressed in a tumour-associated manner and the nucleic acids coding therefor.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/030250 A2



TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Erfindungsgemäß wurden Tumor-assoziierte Genprodukte und die dafür kodierenden Nukleinsäuren identifiziert. Die vorliegende Erfindung betrifft die Therapie und Diagnose von Erkrankungen, bei denen diese Tumor-assoziierten Genprodukte aberrant exprimiert werden. Des weiteren betrifft die Erfindung Proteine, Polypeptide und Peptide, die Tumorassoziiert exprimiert werden und die dafür kodierenden Nukleinsäuren.

Identifizierung von tumorassoziierten Zelloberflächen-Antigenen für die Diagnose und Therapie

Trotz interdisziplinärer Ansätze und Ausreizung klassischer Therapiemodalitäten gehören
5 Krebserkrankungen weiterhin zu den führenden Todesursachen. Neuere therapeutische
Konzepte zielen darauf ab, das patienteneigene Immunsystem durch Einsatz von
rekombinanten Tumorstoffen und anderen spezifischen Maßnahmen wie Antikörpertherapie
in das therapeutische Gesamtkonzept mit einzubeziehen. Voraussetzung für den Erfolg einer
solchen Strategie ist die Erkennung von Tumor-spezifischen oder Tumor-assoziierten
10 Antigenen bzw. Epitopen durch das Immunsystem des Patienten, dessen Effektorfunktionen
interventionell verstärkt werden sollen. Tumorzellen unterscheiden sich biologisch wesentlich
von ihren nichtmalignen Ursprungszellen. Diese Differenzen sind durch während der
Tumorentwicklung erworbene genetische Veränderungen bedingt und führen u.a. auch zur der
Bildung qualitativ oder quantitativ veränderter molekularer Strukturen in den Krebszellen.
15 Werden solche Tumor-assoziierten Strukturen vom spezifischen Immunsystem des
tumortragenden Wirtes erkannt, spricht man von Tumor-assoziierten Antigenen.

An der spezifischen Erkennung von Tumor-assoziierten Antigenen sind zelluläre und
humorale Mechanismen beteiligt, die zwei miteinander funktionell vernetzte Einheiten
20 darstellen: $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Lymphozyten erkennen prozessierte Antigene, die auf den
Molekülen der MHC- (Major Histocompatibility complex = Histokompatibilitäts-Antigene)
Klassen II bzw. I präsentiert werden, während B-Lymphozyten zirkulierende
Antikörpermoleküle produzieren, die direkt an unprozessierte Antigene binden.

25 Die potentielle klinisch-therapeutische Bedeutung von Tumor-assoziierten Antigenen ergibt
sich aus der Tatsache, dass die Erkennung von Antigenen auf neoplastischen Zellen durch das
Immunsystem zur Initiierung von cytotoxischen Effektormechanismen führt und bei
Vorhandensein von T-Helferzellen die Elimination der Krebszellen bewirken kann (Pardoll,
Nat. Med. 4:525-31, 1998). Entsprechend ist es eine zentrale Zielsetzung der
30 Tumorimmunologie, diese Strukturen molekular zu definieren. Die molekulare Natur dieser
Antigene blieb lange enigmatisch. Erst als entsprechende Klonierungstechniken entwickelt
wurden, gelang es, durch Analyse der Zielstrukturen von cytotoxischen T-Lymphozyten
(CTL) (van der Bruggen et al., *Science* 254:1643-7, 1991) bzw. mit zirkulierenden
Autoantikörpern (Sahin et al., *Curr. Opin. Immunol.* 9:709-16, 1997) als Sonden cDNA-

Expressionbanken von Tumoren systematisch auf Tumor-assoziierte Antigene zu screenen. Hierzu wurden cDNA-Expressionsbanken aus frischem Tumorgewebe hergestellt und in geeigneten Systemen als Proteine rekombinant exprimiert. Aus Patienten isolierte Immuneffektoren, nämlich CTL-Klone mit Tumor-spezifischem Lysemuster, oder
5 zirkulierende Autoantikörper wurden genutzt, um die respektiven Antigene zu klonieren.

Durch diese Ansätze sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von Antigenen in verschiedenen Neoplasien definiert worden. Von großem Interesse ist dabei die Klasse der Cancer/Testis-Antigene (CTA). CTA und sie kodierende Gene (Cancer/Testis-Gene oder CTG) sind durch
10 ihr charakteristisches Expressionsmuster definiert (Tureci et al, *Mol. Med. Today* 3:342-9, 1997). Sie finden sich nicht in Normalgeweben bis auf Testis bzw. Keimzellen, werden jedoch in einer Reihe von humanen Malignomen exprimiert und zwar nicht tumortypspezifisch, sondern mit unterschiedlicher Häufigkeit in Tumorentitäten ganz unterschiedlicher Herkunft (Chen & Old, *Cancer J. Sci. Am.* 5:16-7, 1999). Auch
15 Serumreaktivitäten gegen CTA finden sich nicht in gesunden Kontrollen, sondern lediglich in Tumorpatienten. Insbesondere aufgrund ihrer Gewebeverteilung ist diese Antigenklasse von besonderem Wert für immuntherapeutische Vorhaben und wird in derzeit laufenden klinischen Patientenstudien getestet (Marchand et al., *Int. J. Cancer* 80:219-30, 1999; Knuth et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 46: S46-51, 2000).

20 Allerdings nutzen die oben dargestellten klassischen Verfahren zur Antigenidentifizierung Immuneffektoren (zirkulierende Autoantikörper oder CTL-Klone) aus Patienten mit in der Regel bereits fortgeschrittenem Krebs als Sonden. Aus einer Reihe von Daten geht hervor, dass Tumore z.B. zur Tolerisierung und Anergisierung von T-Zellen führen können und
25 gerade im Verlauf der Erkrankung diejenigen Spezifitäten aus dem Immuneffektorenrepertoire verloren gehen, die eine effektive Immunerkennung bewirken könnten. Aus laufenden Patientenstudien hat sich noch kein gesicherter Beweis für eine tatsächliche Wirkung der bisher entdeckten und genutzten Tumor-assoziierten Antigene ergeben. Entsprechend kann nicht ausgeschlossen werden, dass spontane Immunantworten
30 evozierende Proteine die falschen Zielstrukturen sind.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung Zielstrukturen für eine Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch den Gegenstand der Patentansprüche gelöst.

Erfindungsgemäß wurde eine Strategie für eine Identifizierung und Bereitstellung Tumor-
assoziiert exprimierter Antigene und der dafür kodierenden Nukleinsäuren verfolgt. Diese
5 Strategie beruht auf der Auswertung humaner Protein- und Nukleinsäuredatenbanken im
Hinblick auf potenzielle, auf der Zelloberfläche zugängliche, krebsspezifische Antigene. Die
Definition der dafür notwendigen Filterkriterien zusammen mit einer Hochdurchsatz-
Methodik zur Analyse möglichst aller Proteine bilden den zentralen Bestandteil der
Erfindung. Durch Datamining wird zunächst eine möglichst komplette Liste aller bekannter
10 Gene aufgestellt, die dem Grundprinzip Gen zu mRNA zu Protein folgend auf das
Vorhandensein einer oder mehrerer Transmembrandomänen hin untersucht werden. Hieran
schließen sich eine Homologiesuche, eine Einteilung der Treffer in gewebsspezifische
Gruppen (u.a. Tumorgewebe) und eine Überprüfung der realen Existenz der mRNA an.
Schließlich werden die so identifizierten Proteine z.B. durch Expressionsanalysen und
15 proteinchemische Verfahren auf ihre aberrante Aktivierung in Tumoren evaluiert.

Datamining ist ein bekanntes Verfahren zur Identifizierung von-Tumor-assoziierten Genen.
Bei den herkömmlichen Strategien werden allerdings in der Regel Transkriptome von
Normalgewebesbanken elektronisch von Tumorgewebsbanken subtrahiert unter der Annahme,
20 dass die verbleibenden Gene Tumor-spezifisch sind (Schmitt et al., *Nucleic Acids Res.*
27:4251-60, 1999; Vasmatazis et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95:300-4, 1998; Scheurle et
al., *Cancer Res.* 60:4037-43, 2000).

Das erfindungsgemäße Konzept beruht jedoch darauf, Datamining zur elektronischen
25 Extraktion aller Gene, die für auf der Zelloberfläche zugängliche, krebsspezifische Antigene
kodieren, zu nutzen und diese sodann auf ektope Expression in Tumoren zu evaluieren.

Somit betrifft die Erfindung in einem Aspekt eine Strategie zur Identifizierung von
differentiell in Tumoren exprimierten Genen. Diese kombiniert Datamining von öffentlichen
30 Sequenzbanken ("*in silico*") mit darauffolgenden evaluierenden labor-experimentellen ("*wet
bench*") Untersuchungen.

Eine kombinierte Strategie basierend auf unterschiedlichen bioinformatischen Skripten
ermöglichte erfindungsgemäß die Identifizierung von Genen, die für auf der Zelloberfläche

zugängliche, krebsspezifische Antigene kodieren. Die Identifizierung und Bereitstellung dieser Tumor-assoziierten Gene und der dadurch kodierten Genprodukte erfolgte erfindungsgemäß unabhängig von einer immunogenen Wirkung.

5 Die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene weisen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer bevorzugten Ausführungsform weist ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz auf, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen eine Aminosäuresequenz, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

30

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die Verwendung von erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon, von dafür kodierenden Nukleinsäuren oder von Nukleinsäuren, die gegen die kodierenden Nukleinsäuren gerichtet sind, oder von Antikörpern, die gegen die erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten

Antigene oder Teile davon gerichtet sind, für die Therapie und Diagnose. Diese Nutzung kann einzelne, aber auch Kombinationen von mehreren dieser Antigene, funktionalen Fragmente, Nukleinsäuren, Antikörper etc. betreffen, in einer Ausführungsform auch in Kombination mit anderen Tumor-assoziierten Genen und Antigenen für eine Diagnose, Therapie und
5 Verlaufskontrolle.

Die Eigenschaft der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, dass sie auf oder an der Zelloberfläche lokalisiert sind, qualifiziert sie als geeignete Ziele oder Mittel für die Therapie und Diagnose. Besonders geeignet hierfür ist ein Teil der erfindungsgemäß
10 identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, der dem nicht-Transmembrananteil, insbesondere dem extrazellulären Anteil der Antigene entspricht oder davon umfasst wird. Somit ist erfindungsgemäß ein Teil der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene, der dem nicht-Transmembrananteil der Antigene entspricht oder davon umfasst ist, oder ein entsprechender Teil der für die erfindungsgemäß identifizierten Antigene
15 kodierenden Nukleinsäuren für eine Therapie oder Diagnose bevorzugt. Ähnlich ist die Verwendung von Antikörpern bevorzugt, die gegen einen Teil der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene gerichtet sind, der dem nicht-Transmembrananteil der Antigene entspricht oder davon umfasst ist.

20 Bevorzugte Erkrankungen für eine Therapie und/oder Diagnose sind solche, bei denen eine selektive Expression oder abnormale Expression von einem oder mehreren der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigenen vorliegt.

Die Erfindung betrifft auch Nukleinsäuren und Genprodukte, die tumorzellassoziiert
25 exprimiert werden und die durch verändertes Spleißen (Spleißvarianten) von Genen bzw. durch veränderte Translation unter Nutzung alternativer offener Leserahmen entstehen. Diese Nukleinsäuren umfassen die Sequenzen gemäß SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199,
30 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls. Ferner umfassen die Genprodukte alle Sequenzen gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224,

228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls. Die erfindungsgemäßen Spleißvarianten sind erfindungsgemäß als Targets für die Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen verwendbar.

- 5 Für die Entstehung von Spleißvarianten können verschiedenste Mechanismen ursächlich sein, beispielsweise
- die Nutzung variabler Transkriptionsinitiationsstellen
 - die Nutzung zusätzlicher Exons
 - vollständiges oder unvollständiges Ausspleißen von einzelnen oder mehreren Exons,
 - 10 - über Mutation veränderte Spleißregulatorsequenzen (Deletion bzw. Schaffung neuer Donor/Acceptorsequenzen),
 - die unvollständige Elimination von Intronsequenzen.

Das veränderte Spleißen eines Gens führt zu einer veränderten Transkriptsequenz
15 (Spleißvariante). Wird eine Spleißvariante im Bereich ihrer veränderten Sequenz translatiert, resultiert ein verändertes Protein, welches sich von dem ursprünglichen in Struktur und Funktion deutlich unterscheiden kann. Bei tumorassoziierten Spleißvarianten können tumorassoziierte Transkripte und tumorassoziierte Proteine/Antigene entstehen. Diese können als molekulare Marker sowohl zum Nachweis von Tumorzellen als auch zum therapeutischen
20 Targeting von Tumoren genutzt werden. Die Detektion von Tumorzellen z.B. im Blut, Serum, Knochenmark, Sputum, Bronchial-Lavage, Körpersekreten und Gewebsbiopsien kann erfindungsgemäß z.B. nach Extraktion von Nukleinsäuren durch PCR-Amplifikation mit Spleißvarianten-spezifischen Oligonukleotiden erfolgen.

25 Zum Nachweis eignen sich erfindungsgemäß alle Sequenz-abhängigen Detektionssysteme. Neben der PCR sind diese z.B. Genchip-/Microarraysysteme, Northern-Blot, RNase protection assays (RDA) und andere. Allen Detektionssystemen ist gemeinsam, dass die Detektion auf einer spezifischen Hybridisierung mit mindestens einer Spleißvarianten-spezifischen Nukleinsäuresequenz basiert. Die Detektion von Tumorzellen kann jedoch auch
30 erfindungsgemäß durch Antikörper erfolgen, die ein durch die Spleißvariante kodierte spezifisches Epitop erkennen. Für die Herstellung der Antikörper können Peptide zur Immunisierung verwendet werden, die für diese Spleißvariante spezifisch sind. Für die Immunisierung eignen sich besonders die Aminosäuren, die deutliche Epitopunterschiede zu der/den Variante(n) des Genprodukts aufweisen, welche bevorzugt in gesunden Zellen

gebildet wird/werden. Der Nachweis der Tumorzellen mit Antikörper kann dabei an einer vom Patienten isolierten Probe oder als Imaging mit intravenös applizierten Antikörpern erfolgen.

- 5 Neben der diagnostischen Nutzbarkeit stellen Spleißvarianten, die neue oder veränderte Epitope aufweisen, attraktive Targets für die Immuntherapie dar. Die erfindungsgemäßen Epitope können zum Targeting von therapeutisch wirksamen monoklonalen Antikörpern oder T-Lymphozyten genutzt werden. Bei der passiven Immuntherapie werden hierbei Antikörper oder T-Lymphozyten adoptiv transferiert, die Spleißvarianten-spezifische Epitope erkennen.
- 10 Die Generierung von Antikörpern kann wie bei anderen Antigenen auch unter Nutzung von Standardtechnologien (Immunisierung von Tieren, Panningstrategien zur Isolation von rekombinanten Antikörpern) unter Nutzung von Polypeptiden, die diese Epitope beinhalten, erfolgen. Alternativ können zur Immunisierung Nukleinsäuren genutzt werden, die für Oligo- oder Polypeptide kodieren, die diese Epitope beinhalten. Verschiedene Techniken zur in vitro
- 15 oder in vivo Generierung von epitopspezifischen T-Lymphozyten sind bekannt und ausführlich beschrieben z.B. (Kessler JH, et al. 2001, Sahin et al., 1997) und basieren ebenfalls auf der Nutzung von Oligo- oder Polypeptide, die die Spleißvarianten-spezifischen Epitope beinhalten, oder Nukleinsäuren, die für diese kodieren. Oligo- oder Polypeptide, die die Spleißvarianten-spezifischen Epitope beinhalten, oder Nukleinsäuren, die für diese
- 20 Polypeptide kodieren, sind auch für die Nutzung als pharmazeutisch wirksame Substanzen bei der aktiven Immuntherapie (Vakzinierung, Vakzintherapie) verwendbar.

Die aberrante Expression von Genen in Tumorzellen kann auf veränderte

25 Methylierungsmuster ihrer Promotoren beruhen (De Smet C et al., Mol Cell Biol. 24(11):4781-90, 2004; De Smet C et al., Mol Cell Biol. 19(11):7327-35, 1999; De Smet C et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 93(14):7149-53, 1996) Diese Methylierungsunterschiede können als indirekter Marker für den im Tumor veränderten Zustand des entsprechenden Gens genutzt werden. Dementsprechend können die Zunahme oder Abnahme von

30 Basenmethylierungen im Promotorbereich für diagnostische Zwecke genutzt werden.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen erkennt und vorzugsweise selektiv für Zellen ist, die eine Expression oder abnormale Expression eines

35 erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens aufweisen. Das Mittel kann in

bestimmten Ausführungsformen die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, die Schädigung der Zellmembran oder die Sekretion von Zytokinen bewirken und weist vorzugsweise eine tumorhemmende Aktivität auf. In einer Ausführungsform ist das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, insbesondere ein komplementaktivierter Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv verschiedene Tumor-assoziierte Antigene erkennen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist. Die Erkennung muss nicht direkt mit einer Hemmung von Aktivität oder Expression des Antigens einhergehen. In diesem Aspekt der Erfindung dient das selektiv auf Tumoren beschränkte Antigen vorzugsweise als Markierung zur Rekrutierung von Effektormechanismen an diesen spezifischen Ort. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein cytotoxischer T-Lymphozyt, der das Antigen auf einem HLA-Molekül erkennt und die derartig markierte Zelle lysiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet und somit natürliche oder artifizielle Effektormechanismen zu dieser Zelle rekrutiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Helfer-T-Lymphozyt, der Effektorfunktionen von anderen Zellen, die spezifisch dieses Antigen erkennen, stärkt.

In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens hemmt. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert. In einer weiteren Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet. In einer weiteren Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene hemmen, wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen ist.

Die Aktivität eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens kann eine jegliche Aktivität eines Proteins oder Peptids sein. Somit können die erfindungsgemäßen

Therapie- und Diagnosverfahren auch auf Hemmung oder Reduktion dieser Aktivität oder auf ein Testen dieser Aktivität abzielen.

Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Mittel
5 umfasst, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem HLA-Molekül und einem Peptidepitop aus dem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assozierten Antigen erhöht. Das Mittel umfasst in einer Ausführungsform einen oder mehrere Bestandteile, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) dem Tumor-assozierten Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assozierte Antigen
10 oder einen Teil davon kodiert, (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assozierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und (iv) isolierten Komplexen zwischen Peptidepitopen aus dem Tumor-assozierten Antigen und einem MHC-Molekül. In einer Ausführungsform umfasst das Mittel mehrere Mittel, die jeweils selektiv die Menge an Komplexen zwischen MHC-Molekülen und Peptidepitopen verschiedener Tumor-assoziierter Antigene erhöhen, wobei
15 mindestens eines der Tumor-assozierten Antigene ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziertes Antigen ist.

Des weiteren betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen oder mehrere Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) einem
20 erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assozierten Antigen oder einem Teil davon, (ii) einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziertes Antigen oder einen Teil davon kodiert, (iii) einem Antikörper, der an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziertes Antigen oder einen Teil davon bindet, (iv) einer Antisense-Nukleinsäure, die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziertes Antigen kodiert, hybridisiert, (v) einer Wirtszelle, die ein erfindungsgemäß
25 identifiziertes Tumor-assoziertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und (vi) isolierten Komplexen zwischen einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assozierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.

30 Eine Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziertes Antigen oder einen Teil davon kodiert, kann in der pharmazeutische Zusammensetzung in einem Expressionsvektor vorliegen und funktionell mit einem Promotor verbunden sein.

Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Wirtszelle kann das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretieren, auf der Oberfläche exprimieren oder kann zusätzlich ein HLA-Molekül exprimieren, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

10

Ein in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltener Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper, ein Fragment eines natürlichen Antikörpers oder ein synthetischer Antikörper, die durch kombinatorische Techniken hergestellt werden können. Der Antikörper kann mit einem therapeutisch oder diagnostisch nützlichen Mittel gekoppelt sein.

15

Eine in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltene Antisense-Nukleinsäure kann eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

20

In weiteren Ausführungsformen bindet ein durch eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung entweder direkt oder durch die Expression einer Nukleinsäure bereitgestelltes Tumor-assoziiertes Antigen oder ein Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen, wobei die Bindung vorzugsweise eine cytolytische Reaktion hervorruft und/oder eine Zytokinausschüttung induziert.

25

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans umfassen. Das Adjuvans kann aus Saponin, GM-CSF, CpG-Oligonukleotiden, RNA, einem Zytokin oder einem Chemokin ausgewählt sein. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wird vorzugsweise zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt, die sich durch die selektive Expression oder

30

abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Erkrankung Krebs.

5 Des weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung, d.h. Bestimmung der Regression, des Verlaufs und/oder des Ausbruchs, einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziierten Antigene auszeichnet.

10 In einer Ausführungsform umfassen die erfindungsgemäßen Behandlungsverfahren die Verabreichung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren und/oder Verfahren zur Überwachung betreffen allgemein die Verwendung von Mitteln für den Nachweis und/oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge (i) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen
15 kodiert, oder eines Teils davon und/oder (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder (iii) eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon und/oder (iv) von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind, in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe.

20

In einem Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet. Das Verfahren umfasst (i) den Nachweis einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon und/oder
25 (ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder (iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon und/oder (iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind in einer aus einem Patienten isolierten biologischen Probe. In bestimmten Ausführungsformen umfasst der Nachweis (i)
30 die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an cytotoxische oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder Teile davon spezifisch sind, bindet und (ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der

Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten. In einer Ausführungsform zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene aus und der Nachweis umfasst einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch sind. In einer weiteren Ausführungsform wird die isolierte biologische Probe aus dem Patienten mit einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen.

Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren können auch veränderte Methylierungsmuster des Promotorbereiches des jeweiligen Tumor-assoziierten Genproduktes nutzen. Der Nachweis solcher Methylierungsmuster kann unter Nutzung von PCR-basierenden Verfahren, mit Hilfe von Restriktionsenzymen oder durch Sequenzierung erfolgen. Ein dazu geeignetes Test kann dabei folgendermaßen aufgebaut sein: (1) Extraktion von DNA aus Gewebeproben von Patienten z.B. unter Nutzung von paraffineingebettetem Material, (2) Behandlung der DNA mit Bisulfit-haltigen Reagenzien (z.B. wie beschrieben in Clark SJ et al., Nucleic Acids Res. 22(15):2990-7, 1994), (3) Amplifikation von DNA mit PCR, und (4) Analyse durch Bestimmung der Menge sequenzspezifischer Amplifikationsprodukte (z.B. durch quantitative PCR, Hybridisierungsverfahren wie Microarrayverfahren).

Die erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren können auch eine Nutzung der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene als prognostische Marker betreffen, um eine Metastatisierung z.B. durch Testen des Migrationsverhalten von Zellen und daher einen verschlechterten Krankheitsverlauf zu prädictieren, wodurch unter anderem die Planung einer aggressiveren Therapie ermöglicht wird.

30

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die

Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teil davon, (ii) der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und (iv) der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. Vorzugsweise umfasst das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe, wobei durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird. In bestimmten Ausführungsformen zeichnet sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene aus und die Überwachung umfasst eine Überwachung (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon und/oder (ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon und/oder (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, und/oder (iv) der Menge mehrerer cytolytischer T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind.

Ein Nachweis einer Nukleinsäure oder eines Teils davon oder eine Bestimmung bzw. Überwachung der Menge einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgen, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert, oder kann durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgen. In einer Ausführungsform umfasst die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure.

In bestimmten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Diagnoseverfahren erfolgt eine selektive Amplifikation des Promotorbereichs oder eines Teils davon einer Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodiert und in Form von genomischer DNA vorliegt, nach Behandlung mit einem bisulfithaltigen Reagenz. Die Nukleinsäure wird vorzugsweise vor einer Behandlung mit dem bisulfithaltigen Reagenz aus

einer Probe eines zu untersuchenden Patienten isoliert. Die bei einer solchen Amplifikation verwendeten Oligonukleotide weisen vorzugsweise eine Sequenz auf, die an die mit dem bisulfithaltigen Reagenz behandelte Nukleinsäure binden, vorzugsweise dazu vollständig komplementär sind. Vorzugsweise sind die Oligonukleotide einem unterschiedlichen Grad einer Methylierung der Nukleinsäure angepaßt und bedingen differenzierbare Amplifikationsprodukte.

Ein Nachweis eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon oder eine Bestimmung bzw. Überwachung der Menge eines Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon kann erfindungsgemäß mit einem Antikörper erfolgen, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

In bestimmten Ausführungsformen liegt das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül, insbesondere einem HLA-Molekül vor.

Ein Nachweis eines Antikörpers oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge an Antikörpern kann erfindungsgemäß mit einem Protein oder Peptid erfolgen, das spezifisch an den Antikörper bindet.

Ein Nachweis von cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen oder die Bestimmung bzw. Überwachung der Menge an cytolytischen T-Zellen oder Helfer-T-Zellen, die für Komplexe zwischen einem Antigen oder einem Teil davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, kann erfindungsgemäß mit einer Zelle erfolgen, die den Komplex zwischen dem Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.

Die für einen Nachweis oder für eine Bestimmung bzw. Überwachung verwendete Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle sind vorzugsweise nachweisbar markiert. In bestimmten Ausführungsformen ist der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann zusätzlich durch Nachweis ihrer Proliferation, ihrer Zytokinproduktion, sowie ihrer cytotoxischen Aktivität erfolgen, die durch die spezifische Stimulation mit dem Komplex aus MHC und Tumor-assoziiertem Antigen oder Teilen davon ausgelöst wird. Der Nachweis von T-Lymphozyten kann ferner durch ein rekombinantes MHC-Molekül oder auch einen

Komplex aus mehreren MHC-Molekülen, die mit dem jeweiligen immunogenen Fragment aus einem oder mehreren der Tumor-assoziierten Antigene beladen sind, und durch Kontaktierung des spezifischen T-Zell-Rezeptors erfolgen, der spezifische T-Lymphozyten identifizieren kann.

5

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder
10 einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist. Der Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

15 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiven Zellen aus dem Patienten, (ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter
20 Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und (iii) das Einbringen der cytolytischen T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren. Die Erfindung betrifft ebenfalls die Klonierung des T-Zell-Rezeptors von cytolytischen T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte
25 Antigen. Dieser kann in andere T-Zellen transferiert werden, die damit die erwünschte Spezifität erhalten und wie unter (iii) in den Patienten eingebracht werden können.

In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle ein HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-
30 proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifizierung einer für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodierenden Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, (ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon, (iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure (dies ist bei Erreichen einer hohen Transfektionsrate nicht obligat) und (iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen. Das Verfahren kann ferner die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, umfassen, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert. Die Immunreaktion kann eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfassen. Des weiteren kann eine T-Zellen-Reaktion die Produktion von cytolytischen T-Zellen und/oder Helfer-T-Zellen umfassen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend (i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren, (ii) die Isolierung einer Probe der Zellen, (iii) die Kultivierung der Zellen und (iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen.

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäß verwendeten Wirtszellen nicht-proliferativ oder werden nicht-proliferativ gemacht. Eine Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, ist insbesondere Krebs.

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung eine Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst,

die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon, (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. Des weiteren betrifft die Erfindung eine Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Promotorsequenzen von erfindungsgemäßen Nukleinsäuren. Diese können funktionell mit einem anderen Gen vorzugsweise in einem Expressionsvektor verbunden werden, und somit die selektive Expression dieses Gens in entsprechenden Zellen gewährleisten.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, insbesondere DNA- oder RNA-Molekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst.

Die Erfindung betrifft auch Wirtszellen, die eine erfindungsgemäße Nukleinsäure oder ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül, das eine erfindungsgemäße Nukleinsäure umfasst, enthalten.

Die Wirtszelle kann ferner eine Nukleinsäure umfassen, die für ein HLA-Molekül kodiert. In einer Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen. In einer weiteren Ausführungsform exprimiert die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder die erfindungsgemäße Nukleinsäure oder einen Teil davon rekombinant. Vorzugsweise ist die Wirtszelle nicht-proliferativ. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Wirtszelle eine

Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder ein Makrophage.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung Oligonukleotide, die mit einer
5 erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure hybridisieren und als genetische Sonden oder
als "Antisense"-Moleküle verwendet werden können. Nukleinsäuremoleküle in der Form von
Oligonukleotid-Primern oder kompetenten Proben, die mit einer erfindungsgemäß
identifizierten Nukleinsäure oder Teilen davon hybridisieren, können zum Auffinden von
Nukleinsäuren verwendet werden, die zu der erfindungsgemäß identifizierten Nukleinsäure
10 homolog sind. PCR-Amplifikation, Southern- und Northern-Hybridisierung können zum
Auffinden homologer Nukleinsäuren eingesetzt werden. Die Hybridisierung kann unter
niedrig-, besser unter mittel- und am besten unter hoch-stringenten Bedingungen erfolgen.
Der Begriff „stringente Bedingungen“ betrifft erfindungsgemäß Bedingungen, die eine
spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben.

15

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das von einer
Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus (a) einer
Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist,
bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69,
20 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,
153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223,
227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des
Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon, (b) einer Nukleinsäure, die unter
stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert, (c) einer Nukleinsäure,
25 die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und (d) einer
Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist. In einer
bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Protein oder Polypeptid, das eine
Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6,
10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102,
30 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176,
180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252,
256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem
Teil oder Derivat davon.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein immunogenes Fragment eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens. Das Fragment bindet vorzugsweise an einen menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßes Fragment eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 Aminosäuren.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Mittel ein Antikörper. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer, ein humanisierter oder mit kombinatorischen Techniken hergestellte Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers. Des weiteren betrifft die Erfindung einen Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus (i) einem erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und (ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das erfindungsgemäß identifizierte Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet. Ein erfindungsgemäßer Antikörper kann ein monoklonaler Antikörper sein. In weiteren Ausführungsformen ist der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines natürlichen Antikörpers.

Des weiteren betrifft die Erfindung ein Konjugat zwischen einem erfindungsgemäßen Mittel, das an ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen oder an einen Teil davon bindet, oder einem erfindungsgemäßen Antikörper und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel. In einer Ausführungsform ist das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung einen Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis (i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, (ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, (iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder (iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind. In einer Ausführungsform sind die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon Nukleinsäuremoleküle

für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure, die insbesondere eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure umfassen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Gene beschrieben, die in Tumorzellen selektiv exprimiert oder aberrant exprimiert werden und Tumor-assoziierte Antigene darstellen.

5

Erfindungsgemäß sind diese Gene oder ihre Derivate bevorzugte Zielstrukturen für therapeutische Ansätze. Konzeptionell können die therapeutischen Ansätze auf eine Hemmung der Aktivität des selektiv exprimierten Tumor-assoziierten Genproduktes zielen. Dies ist dann sinnvoll, wenn die aberrante respektive selektive Expression funktionell von tumorpathogenetischer Bedeutung ist und ihre Unterbindung mit einer selektiven Schädigung der entsprechenden Zellen einhergeht. Andere therapeutische Konzepte betrachten Tumor-assoziierte Antigene als Markierungen, die Effektormechanismen mit zellschädigendem Potential selektiv zu Tumorzellen rekrutieren. Hierbei ist die Funktion des Zielmoleküls selbst und seine Rolle bei der Tumorentstehung vollkommen unerheblich.

15

Mit „Derivat“ einer Nukleinsäure ist erfindungsgemäß gemeint, dass einzelne oder multiple Nukleotidsubstitutionen, -deletionen und/oder -additionen in der Nukleinsäure vorliegen. Weiterhin umfasst der Begriff „Derivat“ auch eine chemische Derivatisierung einer Nukleinsäure an einer Base, einem Zucker oder Phosphat eines Nukleotids. Der Begriff „Derivat“ umfasst auch Nukleinsäuren, die nicht in der Natur vorkommende Nukleotide und Nukleotidanaloga enthalten.

20

Eine Nukleinsäure ist erfindungsgemäß vorzugsweise Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribonukleinsäure (RNA). Nukleinsäuren umfassen erfindungsgemäß genomische DNA, cDNA, mRNA, rekombinant hergestellte und chemisch synthetisierte Moleküle. Eine Nukleinsäure kann erfindungsgemäß als einzelsträngiges oder doppelsträngiges und lineares oder kovalent kreisförmig geschlossenes Molekül vorliegen.

25

Die erfindungsgemäß beschriebenen Nukleinsäuren sind vorzugsweise isoliert. Der Begriff „isolierte Nukleinsäure“ bedeutet erfindungsgemäß, dass die Nukleinsäure (i) *in vitro* amplifiziert wurde, zum Beispiel durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), (ii) rekombinant durch Klonierung produziert wurde, (iii) gereinigt wurde, zum Beispiel durch Spaltung und gelelektrophoretische Auftrennung, oder (iv) synthetisiert wurde, zum Beispiel durch

30

chemische Synthese. Eine isolierte Nukleinsäure ist eine Nukleinsäure, die für eine Manipulierung durch rekombinante DNA-Techniken zur Verfügung steht.

Eine Nukleinsäure ist dann zu einer anderen Nukleinsäure „komplementär“, wenn die beiden
5 Sequenzen miteinander hybridisieren und ein stabiles Duplexmolekül eingehen können, wobei die Hybridisierung vorzugsweise unter Bedingungen erfolgt, die eine spezifische Hybridisierung zwischen Polynukleotiden erlauben (stringente Bedingungen). Stringente Bedingungen sind beispielsweise in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook et al., Hrsg., 2. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New
10 York, 1989, oder Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel et al., Hrsg., John Wiley & Sons, Inc., New York beschrieben und betreffen beispielsweise die Hybridisierung bei 65°C in Hybridisierungspuffer (3,5 x SSC, 0,02% Ficoll, 0,02% Polyvinylpyrrolidon, 0,02% Rinderserumalbumin, 2,5 mM NaH₂PO₄ (pH 7), 0,5% SDS, 2 mM EDTA). SSC ist eine Lösung mit jeweils 0,15 M Natriumchlorid und Natriumcitrat, pH 7. Nach der
15 Hybridisierung wird die Membran, auf die die DNA übertragen wurde, beispielsweise in 2 x SSC bei Raumtemperatur und sodann in 0,1 - 0,5 x SSC / 0,1 x SDS bei Temperaturen bis 68°C gewaschen.

Komplementäre Nukleinsäuren weisen erfindungsgemäß mindestens 40%, insbesondere
20 mindestens 50%, mindestens 60%, mindestens 70%, mindestens 80%, mindestens 90% und vorzugsweise mindestens 95%, mindestens 98% oder mindestens 99% Identität der Nukleotide auf.

Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können erfindungsgemäß alleine
25 oder in Kombination mit anderen Nukleinsäuren, insbesondere heterologen Nukleinsäuren, vorliegen. In bevorzugten Ausführungsformen liegt eine Nukleinsäure funktionell in Verbindung mit Expressionskontrollsequenzen oder regulatorischen Sequenzen vor, die in Bezug zu der Nukleinsäure homolog oder heterolog sein können. Eine kodierende Sequenz und eine regulatorische Sequenz sind dann „funktionell“ miteinander verbunden, falls sie
30 derart kovalent miteinander verknüpft sind, dass die Expression oder Transkription der kodierenden Sequenz unter der Kontrolle oder unter dem Einfluss der regulatorischen Sequenz steht. Falls die kodierende Sequenz in ein funktionelles Protein translatiert werden soll, führt bei einer funktionellen Verbindung einer regulatorischen Sequenz mit der kodierenden Sequenz eine Induktion der regulatorischen Sequenz zu einer Transkription der

kodierenden Sequenz, ohne dass es zu einer Leserasterverschiebung in der kodierenden Sequenz oder zu einem Unvermögen der kodierenden Sequenz kommt, in das gewünschte Protein oder Peptid translatiert zu werden.

- 5 Der Begriff „Expressionskontrollsequenz“ oder „regulatorische Sequenz“ umfasst erfindungsgemäß Promotoren, Enhancer und andere Kontrollelemente, die die Expression eines Gens steuern. In bestimmten erfindungsgemäßen Ausführungsformen sind die Expressionskontrollsequenzen regulierbar. Die genaue Struktur von regulatorischen Sequenzen kann speziesabhängig oder zelltypusabhängig variieren, umfasst jedoch im
10 allgemeinen 5'-nicht-transkribierte und 5'-nicht-translatierte Sequenzen, die an der Initiation der Transkription bzw. Translation beteiligt sind wie TATA-Box, Capping-Sequenz, CAAT-Sequenz und ähnliches. Insbesondere umfassen 5'-nicht-transkribierte Regulationssequenzen eine Promotorregion, die eine Promotorsequenz für eine transkriptionelle Kontrolle des funktionell verbundenen Gens einschließt. Regulatorische Sequenzen können auch Enhancer-
15 Sequenzen oder stromaufwärts gelegene Aktivatorsequenzen umfassen.

- Zum einen können also die hier dargestellten Tumorassoziierten Antigene mit beliebigen Expressionskontrollsequenzen und Promotoren kombiniert werden. Zum anderen aber können erfindungsgemäß die Promotoren der hier dargestellten Tumor-assoziierten Genprodukte mit
20 beliebigen anderen Genen kombiniert werden. Dies erlaubt, die selektive Aktivität dieser Promotoren zu nutzen.

- Des weiteren kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Sekretion des durch die
25 Nukleinsäure kodierten Proteins oder Polypeptids aus einer Wirtszelle steuert. Auch kann eine Nukleinsäure erfindungsgemäß in Verbindung mit einer anderen Nukleinsäure vorliegen, die für ein Polypeptid kodiert, das eine Verankerung des kodierten Proteins oder Polypeptids auf der Zellmembran der Wirtszelle oder seine Kompartimentalisierung in bestimmte Organellen dieser Zelle herbeiführt.

- 30 In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein rekombinantes DNA-Molekül erfindungsgemäß ein Vektor, gegebenenfalls mit einem Promotor, der die Expression einer Nukleinsäure, z.B. einer Nukleinsäure, die für eine erfindungsgemäße Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, steuert. Der Begriff „Vektor“ wird dabei in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und

- umfasst jegliche intermediären Vehikel für eine Nukleinsäure, die es z.B. ermöglichen, die Nukleinsäure in prokaryontische und/oder in eukaryontische Zellen einzubringen und gegebenenfalls in ein Genom zu integrieren. Solche Vektoren werden vorzugsweise in der Zelle repliziert und/oder exprimiert. Ein intermediäres Vehikel kann z.B. für den Gebrauch
- 5 bei der Elektroporation, beim Mikroprojektilbeschuss, bei der liposomalen Verabreichung, beim Transfer mit Hilfe von Agrobakterien oder bei der Insertion über DNA- oder RNA-Viren angepasst sein. Vektoren umfassen Plasmide, Phagemide, Bacteriophage oder Virusgenome.
- 10 Die Nukleinsäuren, die für ein erfindungsgemäß identifiziertes Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können für eine Transfektion von Wirtszellen eingesetzt werden. Mit Nukleinsäuren ist dabei sowohl rekombinante DNA wie auch RNA gemeint. Rekombinante RNA kann durch *in vitro*-Transkription von einer DNA-Matrize hergestellt werden. Sie kann des weiteren vor Applikation durch stabilisierende Sequenzen, Capping und Poly-Adenylierung modifiziert
- 15 werden. Der Begriff „Wirtszelle“ betrifft erfindungsgemäß jede Zelle, die mit einer exogenen Nukleinsäure transformierbar oder transfizierbar ist. Der Begriff „Wirtszellen“ umfasst erfindungsgemäß prokaryontische (z.B. *E. coli*) oder eukaryontische (z.B. dendritische Zellen, B-Zellen, CHO-Zellen, COS-Zellen, K562-Zellen, Hefezellen und Insektenzellen). Besonders bevorzugt sind Säugerzellen wie Zellen aus Mensch, Maus, Hamster, Schwein, Ziege und
- 20 Primaten. Die Zellen können aus einer Vielzahl von Gewebetypen abgeleitet sein und umfassen primäre Zellen und Zelllinien. Spezifische Beispiele umfassen Keratinozyten, periphere Bluteukozyten, Stammzellen des Knochenmarks und embryonale Stammzellen. In weiteren Ausführungsformen ist die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle, insbesondere eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder Makrophage. Eine Nukleinsäure kann
- 25 in der Wirtszelle in einer einzigen oder in mehreren Kopien vorliegen und wird in einer Ausführungsform in der Wirtszelle exprimiert.

Der Begriff „Expression“ wird erfindungsgemäß in seiner allgemeinsten Bedeutung verwendet und umfasst die Produktion von RNA oder von RNA und Protein. Er umfasst auch

30 eine teilweise Expression von Nukleinsäuren. Des weiteren kann die Expression transient oder stabil erfolgen. Bevorzugte Expressionssysteme in Säugerzellen umfassen pcDNA3.1 und pRc/CMV (Invitrogen, Carlsbad, CA), die einen selektierbaren Marker enthalten wie ein Gen, das eine Resistenz gegenüber G418 verleiht (und somit eine Selektion stabil

transfizierter Zelllinien ermöglicht), und die Enhancer-Promotor-Sequenzen von Cytomegalovirus (CMV).

5 In den Fällen der Erfindung, in denen ein HLA-Molekül ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon präsentiert, kann ein Expressionsvektor auch eine Nukleinsäuresequenz umfassen, die für das HLA-Molekül kodiert. Die Nukleinsäuresequenz, die für das HLA-Molekül kodiert, kann auf demselben Expressionsvektor wie die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon kodiert, vorliegen oder beide Nukleinsäuren können auf verschiedenen Expressionsvektoren vorliegen. Im letzteren Fall können die beiden
10 Expressionsvektoren in eine Zelle cotransfiziert werden. Falls eine Wirtszelle weder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon noch das HLA-Molekül exprimiert, werden beide dafür kodierenden Nukleinsäuren entweder auf demselben Expressionsvektor oder auf verschiedenen Expressionsvektoren in die Zelle transfiziert. Falls die Zelle bereits das HLA-Molekül exprimiert, kann nur die Nukleinsäuresequenz, die für das Tumor-assoziierte
15 Antigen oder den Teil davon kodiert, in die Zelle transfiziert werden.

Erfindungsgemäß umfasst sind Kits zur Amplifikation einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert. Solche Kits umfassen beispielsweise ein Paar von Amplifikationsprimern, die an die Nukleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte
20 Antigen kodiert. Die Primer umfassen vorzugsweise eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure und sind nicht-überlappend, um die Bildung von Primer-Dimeren zu vermeiden. Einer der Primer wird an einen Strang der Nukleinsäure hybridisieren, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, und der andere Primer wird an den komplementären Strang in einer Anordnung hybridisieren,
25 die eine Amplifikation der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, erlaubt.

„Antisense“-Moleküle oder „Antisense“-Nukleinsäuren können zur Regulierung, insbesondere der Reduktion der Expression einer Nukleinsäure verwendet werden. Der
30 Begriff „Antisense-Molekül“ oder „Antisense-Nukleinsäure“ betrifft erfindungsgemäß ein Oligonukleotid, das ein Oligoribonukleotid, Oligodesoxyribonukleotid, modifiziertes Oligoribonukleotid oder modifiziertes Oligodesoxyribonukleotid ist und das unter physiologischen Bedingungen an DNA, die ein bestimmtes Gen umfasst, oder mRNA dieses Gens hybridisiert, wodurch die Transkription dieses Gens und/oder die Translation dieser

mRNA gehemmt wird. Ein "Antisense-Molekül" umfasst erfindungsgemäß auch ein Konstrukt, das eine Nukleinsäure oder einen Teil davon in reverser Orientierung in Bezug auf ihren natürlichen Promotor enthält. Ein Antisense-Transkript einer Nukleinsäure oder eines Teils davon kann ein Duplexmolekül mit der natürlich vorkommenden mRNA, die das Enzym spezifiziert, eingehen und so eine Akkumulation von oder die Translation der mRNA in das aktive Enzym verhindern. Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von Ribozymen zur Inaktivierung einer Nukleinsäure. Bevorzugte erfindungsgemäße Antisense-Oligonukleotide weisen eine Sequenz von 6-50, insbesondere 10-30, 15-30 oder 20-30 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Ziel-Nukleinsäure auf und sind vorzugsweise vollständig zu der Ziel-Nukleinsäure oder einem Teil davon komplementär.

In bevorzugten Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonukleotid mit einer N-terminalen oder 5'-stromaufwärts gelegenen Stelle wie einer Translationsinitiations-, Transkriptionsinitiations- oder Promotorstelle. In weiteren Ausführungsformen hybridisiert das Antisense-Oligonukleotid mit einer 3'-nicht-translatierten Region oder mRNA-Spleiß-Stelle.

In einer Ausführungsform besteht ein erfindungsgemäßes Oligonukleotid aus Ribonukleotiden, Desoxyribonukleotiden oder einer Kombination davon. Dabei sind das 5'-Ende eines Nukleotids und das 3'-Ende eines anderen Nukleotids durch eine Phosphodiesterbindung miteinander verknüpft. Diese Oligonukleotide können in herkömmlicher Weise synthetisiert oder rekombinant produziert werden.

In bevorzugten Ausführungsformen ist ein erfindungsgemäßes Oligonukleotid ein „modifiziertes“ Oligonukleotid. Dabei kann das Oligonukleotid, um beispielsweise seine Stabilität oder therapeutische Wirksamkeit zu erhöhen, auf verschiedenste Art und Weise modifiziert sein ohne dass seine Fähigkeit, an sein Ziel zu binden, beeinträchtigt wird. Der Begriff „modifiziertes Oligonukleotid“ bedeutet erfindungsgemäß ein Oligonukleotid, bei dem (i) mindestens zwei seiner Nukleotide durch eine synthetische Internukleosidbindung (d.h. eine Internukleosidbindung, die keine Phosphodiesterbindung ist) miteinander verknüpft sind und/oder (ii) eine chemische Gruppe kovalent mit dem Oligonukleotid verbunden ist, die normalerweise nicht bei Nukleinsäuren auftritt. Bevorzugte synthetische Internukleosidbindungen sind Phosphorothioate, Alkylphosphonate, Phosphorodithioate,

Phosphatester, Alkylphosphonothioate, Phosphoramidate, Carbamate, Carbonate, Phosphattrieste, Acetamidate, Carboxymethylester und Peptide.

Der Begriff „modifiziertes Oligonukleotid“ umfasst auch Oligonukleotide mit einer kovalent
5 modifizierten Base und/oder Zucker. „Modifizierte Oligonukleotide“ umfassen beispielsweise Oligonukleotide mit Zuckerresten, die kovalent an organische Gruppen mit einem geringen Molekulargewicht gebunden sind, die keine Hydroxylgruppe an der 3'-Position und keine Phosphatgruppe an der 5'-Position sind. Modifizierte Oligonukleotide können beispielsweise einen 2'-O-alkylierten Riboseresest oder einen anderen Zucker anstelle von Ribose wie
10 Arabinose umfassen.

Die erfindungsgemäß beschriebenen Proteine und Polypeptide sind vorzugsweise isoliert. Die Begriffe „isoliertes Protein“ oder „isoliertes Polypeptid“ bedeuten, dass das Protein oder Polypeptid von seiner natürlichen Umgebung getrennt ist. Ein isoliertes Protein oder
15 Polypeptid kann in einem im wesentlichen aufgereinigten Zustand vorliegen. Der Begriff „im wesentlichen aufgereinigt“ bedeutet, dass das Protein oder Polypeptid im wesentlichen frei von anderen Substanzen vorliegt, mit denen es in der Natur oder *in vivo* vorliegt.

Solche Proteine und Polypeptide dienen beispielsweise der Herstellung von Antikörpern und
20 sind in einem immunologischen oder diagnostischen Assay oder als Therapeutika einsetzbar. Erfindungsgemäß beschriebene Proteine und Polypeptide können aus biologischen Proben wie Gewebe- oder Zellhomogenaten isoliert werden und können auch rekombinant in einer Vielzahl pro- oder eukaryontischer Expressionssysteme exprimiert werden.

25 „Derivate“ eines Proteins oder Polypeptids oder einer Aminosäuresequenz im Sinne dieser Erfindung umfassen Aminosäure-Insertionsvarianten, Aminosäure-Deletionsvarianten und/oder Aminosäure-Substitutionsvarianten.

Aminosäure-Insertionsvarianten umfassen amino- und/oder carboxyterminale Fusionen,
30 sowie Insertionen von einzelnen oder mehreren Aminosäuren in einer bestimmten Aminosäuresequenz. Bei Aminosäure-Sequenzvarianten mit einer Insertion werden ein oder mehrere Aminosäurereste in eine vorbestimmte Stelle in einer Aminosäuresequenz eingebracht, obwohl eine zufällige Insertion mit geeignetem Screening des resultierenden Produkts auch möglich ist. Aminosäure-Deletionsvarianten sind durch das Entfernen von

einer oder mehreren Aminosäuren aus der Sequenz charakterisiert. Aminosäure-Substitutionsvarianten zeichnen sich dadurch aus, dass wenigstens ein Rest in der Sequenz entfernt und ein anderer Rest an dessen Stelle eingefügt wird. Vorzugsweise befinden sich die Modifikationen an Positionen in der Aminosäuresequenz, die zwischen homologen Proteinen oder Polypeptiden nicht konserviert sind. Vorzugsweise werden Aminosäuren durch andere mit ähnlichen Eigenschaften, wie Hydrophobizität, Hydrophilizität, Elektronegativität, Volumen der Seitenkette und ähnliches, ersetzt (konservative Substitution). Konservative Substitutionen betreffen beispielsweise den Austausch einer Aminosäure durch eine andere, wobei beide Aminosäuren in derselben nachstehenden Gruppe aufgeführt sind:

10

1. kleine aliphatische, nicht-polare oder leicht-polare Reste: Ala, Ser, Thr (Pro, Gly)
2. negativ geladene Reste und ihre Amide: Asn, Asp, Glu, Gln
3. positiv geladene Reste: His, Arg, Lys
4. große aliphatische, nicht-polare Reste: Met, Leu, Ile, Val (Cys)
- 15 5. große aromatische Reste: Phe, Tyr, Trp.

20

Drei Reste sind aufgrund ihrer besonderen Rolle für die Proteinarchitektur in Klammern gesetzt. Gly ist der einzige Rest ohne eine Seitenkette und verleiht der Kette somit Flexibilität. Pro besitzt eine ungewöhnliche Geometrie, die die Kette stark einschränkt. Cys kann eine Disulfidbrücke bilden.

25

Die oben beschriebenen Aminosäure-Varianten können leicht mit Hilfe von bekannten Peptidsynthesetechniken wie z.B. durch „Solid Phase Synthesis“ (Merrifield, 1964) und ähnliche Verfahren oder durch rekombinante DNA-Manipulation hergestellt werden. Techniken, um Substitutionsmutationen an vorbestimmten Stellen in DNA einzubringen, die eine bekannte oder teilweise bekannte Sequenz besitzt, sind gut bekannt und umfassen z.B. M13-Mutagenese. Die Manipulation von DNA-Sequenzen zur Herstellung von Proteinen mit Substitutionen, Insertionen oder Deletionen ist z.B. in Sambrook et. al. (1989) ausführlich beschrieben.

30

„Derivate“ von Proteinen oder Polypeptiden umfassen erfindungsgemäß auch einzelne oder multiple Substitutionen, Deletionen und/oder Additionen jeglicher Moleküle, die mit dem Enzym assoziiert sind, wie Kohlenhydrate, Lipide und/oder Proteine oder Polypeptide. Ferner

erstreckt sich der Begriff „Derivat“ auch auf alle funktionellen chemischen Äquivalente der Proteine oder Polypeptide.

Ein Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens weist erfindungsgemäß eine funktionelle Eigenschaft des Polypeptids auf, aus dem es abgeleitet ist. Solche funktionellen Eigenschaften umfassen die Interaktion mit Antikörpern, die Interaktion mit anderen Polypeptiden oder Proteinen, die selektive Bindung von Nukleinsäuren und eine enzymatische Aktivität. Eine bedeutende Eigenschaft ist die Fähigkeit, einen Komplex mit HLA einzugehen und gegebenenfalls eine Immunreaktion zu erzeugen. Diese Immunreaktion kann auf Stimulation von cytotoxischen oder Helfer-T-Zellen beruhen. Vorzugsweise umfasst ein erfindungsgemäßer Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens eine Sequenz von mindestens 6, insbesondere mindestens 8, mindestens 10, mindestens 12, mindestens 15, mindestens 20, mindestens 30 oder mindestens 50 aufeinanderfolgenden Aminosäuren aus dem Tumor-assoziierten Antigen. Ein Teil oder Fragment eines Tumor-assoziierten Antigens ist vorzugsweise ein Teil des Tumor-assoziierten Antigens, der dem nicht-Transmembrananteil, insbesondere dem extrazellulären Anteil des Antigens entspricht oder davon umfasst wird.

Ein Teil oder ein Fragment einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, betrifft erfindungsgemäß den Teil der Nukleinsäure, der zumindest für das Tumor-assoziierte Antigen und/oder für einen Teil oder ein Fragment des Tumor-assoziierten Antigens wie vorstehend definiert kodiert. Vorzugsweise ist ein Teil oder Fragment einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, derjenige Teil, der dem offenen Leserahmen, insbesondere wie im Sequenzprotokoll angegeben entspricht.

Die Isolierung und Identifizierung von Genen, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, ermöglicht auch die Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression von einem oder mehreren Tumor-assoziierten Antigenen auszeichnet. Diese Verfahren umfassen die Bestimmung einer oder mehrerer Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, und/oder die Bestimmung der kodierten Tumor-assoziierten Antigene und/oder von davon abgeleiteten Peptiden. Eine Bestimmung der Nukleinsäure kann in herkömmlicher Weise erfolgen, einschließlich durch Polymerase-Kettenreaktion oder Hybridisierung mit einer markierten Sonde. Eine Bestimmung von Tumor-assoziierten Antigenen oder davon abgeleiteten Peptiden kann durch ein Screening von Patienten-Antisera in Bezug auf eine

Erkennung des Antigens und/oder der Peptide erfolgen. Sie kann auch durch ein Screening von T-Zellen des Patienten auf Spezifität für das entsprechende Tumor-assoziierte Antigen erfolgen.

- 5 Die vorliegende Erfindung ermöglicht auch die Isolierung von Proteinen, die an hier beschriebene Tumor-assoziierte Antigene binden, einschließlich Antikörper und zelluläre Bindepartner der Tumor-assoziierten Antigene.

Erfindungsgemäß werden auch in bestimmten Ausführungsformen „dominant negative“
10 Polypeptide bereitgestellt, die von Tumor-assoziierten Antigenen abgeleitet sind. Ein dominant negatives Polypeptid ist eine inaktive Variante eines Proteins, die durch Interaktion mit der zellulären Maschinerie ein aktives Protein von seiner Interaktion mit der zellulären Maschinerie verdrängt oder mit dem aktiven Protein kompetitiert, wodurch die Wirkung des aktiven Proteins verringert wird. Zum Beispiel kann ein dominant negativer Rezeptor, der
15 einen Liganden bindet, jedoch kein Signal in Reaktion auf die Bindung des Liganden erzeugt, die biologische Wirkung des Liganden verringern. In ähnlicher Weise kann eine dominant negative katalytisch-inaktive Kinase, die normalerweise mit Zielproteinen interagiert, jedoch die Zielproteine nicht phosphoryliert, die Phosphorylierung der Zielproteine in Reaktion auf ein zelluläres Signal verringern. In ähnlicher Weise kann ein dominant negativer
20 Transkriptionsfaktor, der an eine Promotorstelle in der Kontrollregion eines Gens bindet, jedoch die Transkription des Gens nicht erhöht, die Wirkung eines normalen Transkriptionsfaktors durch die Besetzung von Promotorbindestellen ohne eine Erhöhung der Transkription verringern.

- 25 Das Ergebnis der Expression eines dominant negativen Polypeptids in einer Zelle ist eine Verringerung der Funktion aktiver Proteine. Der Fachmann kann dominant negative Varianten eines Proteins beispielsweise durch herkömmliche Mutageneseverfahren und Bewerten der dominant negativen Wirkung des Varianten-Polypeptids herstellen.

30 Erfindungsgemäß umfasst sind auch Stoffe wie Polypeptide, die an Tumor-assoziierte Antigene binden. Solche Bindestoffe können z.B. in Screening-Assays für einen Nachweis von Tumor-assoziierten Antigenen und Komplexen von Tumor-assoziierten Antigenen mit ihren Bindepartnern sowie bei einer Aufreinigung der Tumor-assoziierten Antigene und von Komplexen davon mit ihren Bindepartnern Verwendung finden. Solche Stoffe können auch

für eine Hemmung der Aktivität Tumor-assoziierten Antigene beispielsweise durch Bindung an solche Antigene Verwendung finden.

Erfindungsgemäß umfasst sind daher Bindestoffe wie z.B. Antikörper oder
5 Antikörperfragmente, die die Fähigkeit aufweisen, selektiv an Tumor-assoziierte Antigene zu binden. Antikörper umfassen polyklonale und monoklonale Antikörper, die in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

Es ist bekannt, dass nur ein kleiner Teil eines Antikörpermoleküls, das Paratop, an der
10 Bindung des Antikörpers an sein Epitop beteiligt ist (vgl. Clark, W.R. (1986), *The Experimental Foundations of Modern Immunology*, Wiley & Sons, Inc., New York; Roitt, I. (1991), *Essential Immunology*, 7. Auflage, Blackwell Scientific Publications, Oxford). Die pFc'- und Fc-Regionen sind z.B. Effektoren der Komplementkaskade, sind jedoch nicht an der Antigenbindung beteiligt. Ein Antikörper, von dem die pFc'-Region enzymatisch abgespalten
15 wurde oder der ohne die pFc'-Region hergestellt wurde, bezeichnet als F(ab')₂-Fragment, trägt beide Antigenbindestellen eines vollständigen Antikörpers. In ähnlicher Weise trägt ein Antikörper, von dem die Fc-Region enzymatisch abgespalten wurde oder der ohne die Fc-Region hergestellt wurde, bezeichnet als Fab-Fragment, eine Antigenbindestelle eines intakten Antikörpermoleküls. Des weiteren bestehen Fab-Fragmente aus einer kovalent
20 gebundenen leichten Kette eines Antikörpers und einem Teil der schweren Kette des Antikörpers, bezeichnet als Fd. Die Fd-Fragmente sind die Haupt-Determinanten der Antikörper-Spezifität (ein einzelnes Fd-Fragment kann mit bis zu zehn verschiedenen leichten Ketten assoziiert werden, ohne die Spezifität des Antikörpers zu verändern) und Fd-Fragmente behalten bei einer Isolierung die Fähigkeit, an ein Epitop zu binden.

25 Innerhalb des Antigen-bindenden Teils eines Antikörpers befinden sich komplementaritätsbestimmende Regionen (CDRs), die direkt mit dem Epitop des Antigens wechselwirken, und Gerüstregionen (FRs), die die Tertiärstruktur des Paratops aufrechterhalten. Sowohl in dem Fd-Fragment der schweren Kette als auch in der leichten
30 Kette von IgG-Immunglobulinen befinden sich vier Gerüstregionen (FR1 bis FR4), die jeweils durch drei komplementaritätsbestimmende Regionen (CDR1 bis CDR3) getrennt sind. Die CDRs und insbesondere die CDR3-Regionen und noch mehr die CDR3-Region der schweren Kette sind größtenteils für die Antikörper-Spezifität verantwortlich.

Man weiß, dass die Nicht-CDR-Regionen eines Säuger-Antikörpers durch ähnliche Regionen von Antikörpern mit der gleichen oder einer anderen Spezifität ersetzt werden können, wobei die Spezifität für das Epitop des ursprünglichen Antikörpers erhalten bleibt. Dies ermöglichte die Entwicklung sogenannter „humanisierter“ Antikörper, bei denen nicht-menschliche CDRs kovalent mit menschlichen FR- und/oder Fc/pFc'-Regionen für die Herstellung eines funktionellen Antikörpers verbunden sind.

Zum Beispiel beschreibt die WO 92/04381 die Herstellung und Verwendung von humanisierten RSV-Antikörpern aus Maus, bei denen mindestens ein Teil der FR-Regionen aus Maus durch FR-Regionen eines menschlichen Ursprungs ersetzt wurden. Solche Antikörper, einschließlich Fragmente intakter Antikörper mit einer Antigen-Bindfähigkeit werden oft als „chimäre“ Antikörper bezeichnet.

Erfindungsgemäß werden auch $F(ab')_2$ -, Fab-, Fv- und Fd-Fragmente von Antikörpern, chimäre Antikörper, bei denen die Fc- und/oder FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre $F(ab')_2$ -Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, chimäre Fab-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2- und/oder leichte Kette-CDR3-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, und chimäre Fd-Fragment-Antikörper, bei denen die FR- und/oder CDR1- und/oder CDR2-Regionen durch homologe menschliche oder nicht-menschliche Sequenzen ersetzt wurden, bereitgestellt. Erfindungsgemäß umfasst sind auch sogenannte einzelkettige Antikörper.

Vorzugsweise ist ein erfindungsgemäß verwendeter Antikörper gegen eine der Sequenzen gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einen Teil oder ein Derivat davon, insbesondere eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 281 bis 308 des Sequenzprotokolls gerichtet und/oder kann durch Immunisierung mit diesen Peptiden erhalten werden.

- Erfindungsgemäß umfasst sind auch Polypeptide, die spezifisch an Tumor-assoziierte Antigene binden. Beispielsweise können solche Polypeptid-Bindestoffe durch degenerierte Peptid-Bibliotheken bereitgestellt werden, die einfach in Lösung in einer immobilisierten
- 5 Form oder als Phagen-Display-Bibliotheken hergestellt werden können. Kombinatorische Bibliotheken aus Peptiden mit einer oder mehreren Aminosäuren können ebenfalls hergestellt werden. Ferner können Bibliotheken aus Peptoiden und nicht-peptidischen synthetischen Resten hergestellt werden.
- 10 Phagen-Display kann besonders wirksam bei der Identifizierung erfindungsgemäßer Bindepeptide sein. Dabei wird beispielsweise eine Phagen-Bibliothek (durch Verwendung beispielsweise des m13-, fd- oder lambda-Phagen) hergestellt, die Inserts einer Länge von 4 bis etwa 80 Aminosäureresten präsentiert. Es werden sodann Phagen ausgewählt, die Inserts tragen, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Dieser Prozess kann über mehrere
- 15 Zyklen einer Rückselektion von Phagen wiederholt werden, die an das Tumor-assoziierte Antigen binden. Wiederholte Runden führen zu einer Anreicherung von Phagen, die bestimmte Sequenzen tragen. Es kann eine Analyse von DNA-Sequenzen erfolgen, um die Sequenzen der exprimierten Polypeptide zu identifizieren. Der kleinste lineare Anteil der Sequenz, der an das Tumor-assoziierte Antigen bindet, kann bestimmt werden. Das „two-
- 20 hybrid-System“ aus Hefe kann auch für die Identifizierung von Polypeptiden eingesetzt werden, die an ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Erfindungsgemäß beschriebene Tumor-assoziierte Antigene oder Fragmente davon können für ein Screening von Peptid-Bibliotheken, einschließlich Phagen-Display-Bibliotheken, eingesetzt werden, um Peptid-Bindpartner der Tumor-assoziierten Antigene zu identifizieren und selektieren. Solche
- 25 Moleküle können beispielsweise für Screening-Assays, Aufreinigungsprotokolle, für eine Interferenz mit der Funktion des Tumor-assoziierten Antigens und für andere Zwecke, die dem Fachmann bekannt sind, verwendet werden.

- Die vorstehend beschriebenen Antikörper und andere Bindemoleküle können beispielsweise
- 30 für die Identifizierung von Gewebe verwendet werden, das ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert. Antikörper können auch an spezifische diagnostische Stoffe für eine Darstellung von Zellen und Geweben gekoppelt werden, die Tumor-assoziierte Antigene exprimieren. Sie können ferner an therapeutisch nützliche Stoffe gekoppelt werden. Diagnostische Stoffe umfassen in nicht begrenzender Weise Bariumsulfat, Iocetaminsäure, Iopansäure, Calcium-

- Ipodat, Natrium-Diatrizoat, Meglumin-Diatrizoat, Metrizamid, Natrium-Tyropanoat und Radiodiagnostika, einschließlich Positronen-Emitter wie Fluor-18 und Kohlenstoff-11, gamma-Emitter wie Iod-123, Technetium-99m, Iod-131 und Indium-111, Nuklide für magnetische Kernresonanz wie Fluor und Gadolinium. Der Begriff „therapeutisch nützlicher Stoff“ meint erfindungsgemäß jedes therapeutische Molekül, das wunschgemäß selektiv zu einer Zelle geführt wird, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene exprimiert, einschließlich Antikrebsmittel, mit radioaktivem Iod versehene Verbindungen, Toxine, cytostatische oder cytolytische Arzneistoffe, usw. Antikrebsmittel umfassen beispielsweise Aminoglutethimid, Azathioprin, Bleomycinsulfat, Busulfan, Carmustin, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Cytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubin, Doxorubicin, Taxol, Etoposid, Fluoruracil, Interferon- α , Lomustin, Mercaptopurin, Methotrexat, Mitotan, Procarbazin-HCl, Thioguanin, Vinblastinsulfat und Vincristinsulfat. Weitere Antikrebsmittel sind beispielsweise in Goodman und Gilman, „The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 8. Auflage, 1990, McGraw-Hill, Inc., insbesondere Kapitel 52 (Antineoplastic Agents (Paul Calabresi und Bruce A. Chabner)) beschrieben. Toxine können Proteine wie Pokeweed-antivirales Protein, Choleratoxin, Pertussistoxin, Ricin, Gelonin, Abrin, Diphtherie-Exotoxin oder *Pseudomonas*-Exotoxin sein. Toxinreste können auch Hochenergie-emittierende Radionuklide wie Kobalt-60 sein.
- Der Begriff „Patient“ bedeutet erfindungsgemäß Mensch, nicht menschlicher Primat oder ein anderes Tier, insbesondere Säugetier wie Kuh, Pferd, Schwein, Schaf, Ziege, Hund, Katze oder Nagetier wie Maus und Ratte. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist der Patient ein Mensch.
- Der Begriff „Erkrankung“ betrifft erfindungsgemäß jeden pathologischen Zustand, bei dem Tumor-assoziierte Antigene exprimiert oder abnormal exprimiert werden. „Abnormale Expression“ bedeutet erfindungsgemäß, dass die Expression gegenüber dem Zustand bei einem gesunden Individuum verändert, vorzugsweise erhöht ist. Eine Erhöhung der Expression betrifft eine Erhöhung um mindestens 10%, insbesondere mindestens 20%, mindestens 50% oder mindestens 100%. In einer Ausführungsform wird das Tumor-assoziierte Antigen nur in Gewebe eines erkrankten Individuums exprimiert, während die Expression bei einem gesunden Individuum reprimiert ist. Ein Beispiel einer solchen Erkrankung ist Krebs, insbesondere Seminome, Melanome, Teratome, Gliome, Colon-, Rektal-, Nieren-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, Endometrial-, Speiseröhren-,

Blut-, Leber-, Pankreas-, Haut-, Gehirn- und Lungenkrebs, Lymphome und Neuroblastome. Beispiele hierfür sind Lungen-, Brust-, Prostata-, Colontumor, Nierenzell-, Zervix-, Colon- und Mammakarzinom oder Metastasen der vorstehenden Krebsarten oder Tumore.

- 5 Eine biologische Probe kann erfindungsgemäß eine Gewebe- und/oder zelluläre Probe sein und kann für eine Verwendung in den verschiedenen, hier beschriebenen Verfahren in herkömmlicher Weise gewonnen werden, wie durch Gewebebiopsie, einschließlich Stanzbiopsie, und Entnahme von Blut, Bronchialaspirat, Urin, Fäces oder anderen Körperflüssigkeiten.

10

- Der Begriff „immunreaktive Zelle“ bedeutet erfindungsgemäß eine Zelle, die in eine Immunzelle (wie B-Zelle, Helfer-T-Zelle oder cytolytische T-Zelle) bei geeigneter Stimulierung reifen kann. Immunreaktive Zellen umfassen CD34⁺ hämatopoietische Stammzellen, unreife und reife T-Zellen sowie unreife und reife B-Zellen. Falls die
- 15 Herstellung cytolytischer oder Helfer-T-Zellen, die ein Tumor-assoziiertes Antigen erkennen, gewünscht ist, wird die immunreaktive Zelle mit einer Zelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen exprimiert, unter Bedingungen in Kontakt gebracht, die eine Produktion, Differenzierung und/oder Selektion von cytolytischen sowie Helfer-T-Zellen begünstigen. Die Differenzierung von T-Zell-Vorläufern in eine cytolytische T-Zelle bei einer Exposition
- 20 gegenüber einem Antigen ist ähnlich zur klonalen Selektion des Immunsystems.

- Manche therapeutische Verfahren beruhen auf einer Reaktion des Immunsystems eines Patienten, die zu einer Lyse Antigen-präsentierender Zellen führt, wie Krebszellen, die ein oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene präsentieren. Dabei werden beispielsweise autologe
- 25 cytotoxische T-Lymphozyten, die für einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem MHC-Molekül spezifisch sind, an einen Patienten mit einer Zellabnormalie verabreicht. Die Produktion solcher cytotoxischer T-Lymphozyten *in vitro* ist bekannt. Ein Beispiel für ein Verfahren zur Differenzierung von T-Zellen findet sich in der WO-A-96/33265. Im Allgemeinen wird eine Probe mit Zellen wie Blutzellen aus dem Patienten
- 30 entnommen und die Zellen werden mit einer Zelle in Kontakt gebracht, die den Komplex präsentiert und eine Vermehrung von cytotoxischen T-Lymphozyten auslösen kann (z.B. dendritische Zellen). Die Zielzelle kann eine transfizierte Zelle wie eine COS-Zelle sein. Diese transfizierten Zellen präsentieren den gewünschten Komplex auf ihrer Oberfläche und stimulieren bei einer Kontaktierung mit cytotoxischen T-Lymphozyten deren Vermehrung.

Die klonal expandierten autologen cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an den Patienten verabreicht.

Bei einem anderen Verfahren zur Selektion Antigen-spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten werden fluorogene Tetramere von MHC-Klasse I-Molekül/Peptid-Komplexen für einen Nachweis spezifischer Klone von cytotoxischen T-Lymphozyten verwendet (Altman et al., *Science* 274:94-96, 1996; Dunbar et al., *Curr. Biol.* 8:413-416, 1998). Lösliche MHC-Klasse I-Moleküle werden *in vitro* in Gegenwart von β_2 -Mikroglobulin und eines Peptid-Antigens, das an das Klasse I-Molekül bindet, gefaltet. Nach Aufreinigung der MHC/Peptid-Komplexe werden diese mit Biotin markiert. Tetramere werden durch Mischen der biotinylierten Peptid-MHC-Komplexe mit markiertem Avidin (z.B. Phycoerythrin) bei einem molaren Verhältnis von 4:1 gebildet. Tetramere werden sodann mit cytotoxischen T-Lymphozyten wie peripherem Blut oder Lymphknoten in Kontakt gebracht. Die Tetramere binden an cytotoxische T-Lymphozyten, die den Peptid-Antigen/MHC-Klasse I-Komplex erkennen. Zellen, die an die Tetramere gebunden werden, können durch Fluoreszenz-gesteuerte Zellsortierung für eine Isolierung reaktiver cytotoxischer T-Lymphozyten sortiert werden. Die isolierten cytotoxischen T-Lymphozyten können sodann *in vitro* vermehrt werden.

Bei einem therapeutischen Verfahren, das als adoptiver Transfer bezeichnet wird (Greenberg, *J. Immunol.* 136(5):1917, 1986; Riddell et al., *Science* 257:238, 1992; Lynch et al., *Eur. J. Immunol.* 21:1403-1410, 1991; Kast et al., *Cell* 59:603-614, 1989), werden Zellen, die den gewünschten Komplex präsentieren (z.B. dendritische Zellen), mit cytotoxischen T-Lymphozyten des zu behandelnden Patienten kombiniert, was zu einer Vermehrung spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten führt. Die vermehrten cytotoxischen T-Lymphozyten werden sodann an einen Patienten mit einer zellulären Abnormalie verabreicht, die sich durch bestimmte abnormale Zellen auszeichnet, die den spezifischen Komplex präsentieren. Die cytotoxischen T-Lymphozyten lysieren sodann die abnormalen Zellen, wodurch eine gewünschte therapeutische Wirkung erreicht wird.

30

Oft lassen sich aus dem T-Zell-Repertoire eines Patienten lediglich niedrig-affine T-Zellen gegen einen solchen spezifischen Komplex vermehren, da die hochaffinen durch Toleranzentwicklung ausgelöscht worden sind. Eine Alternative kann hier ein Transfer des T-Zell-Rezeptors selbst sein. Hierfür werden ebenfalls Zellen, die den gewünschten Komplex

präsentieren (z.B. dendritische Zellen), mit cytotoxischen T-Lymphozyten von Gesunden kombiniert. Dies führt zu einer Vermehrung hochaffiner spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten, wenn der Spender mit dem spezifischen Komplex bisher keinen Kontakt hatte. Der hochaffine T-Zell-Rezeptor aus diesen vermehrten spezifischen T-Lymphozyten wird
5 kloniert und kann durch Gentransfer z.B. mit retroviralen Vektoren beliebig in T-Zellen von anderen Patienten transduziert werden. Adoptiver Transfer erfolgt dann mit diesen genetisch veränderten T-Lymphozyten (Stanislawski et al., *Nat. Immunol.* 2:962-70, 2001 ; Kessels et al., *Nat. Immunol.* 2:957-61, 2001).

10 Die vorstehenden therapeutischen Aspekte gehen davon aus, dass zumindest manche der abnormalen Zellen des Patienten einen Komplex aus einem Tumor-assoziierten Antigen und einem HLA-Molekül präsentieren. Eine Identifizierung solcher Zellen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Sobald Zellen, die den Komplex präsentieren, identifiziert wurden, können sie mit einer Probe aus dem Patienten, die cytotoxische T-Lymphozyten enthält,
15 kombiniert werden. Falls die Zellen, die den Komplex präsentieren, durch die cytotoxischen T-Lymphozyten lysiert werden, kann angenommen werden, dass ein Tumor-assoziiertes Antigen präsentiert wird.

Der adoptive Transfer ist nicht die einzige Therapieform, die erfindungsgemäß anwendbar ist.
20 Cytotoxische T-Lymphozyten können auch *in vivo* in an sich bekannter Weise erzeugt werden. Bei einem Verfahren werden nicht-proliferative Zellen verwendet, die den Komplex exprimieren. Die Zellen, die dabei verwendet werden, werden diejenigen sein, die normalerweise den Komplex exprimieren, wie bestrahlte Tumorzellen oder Zellen, die mit einem oder beiden Genen transfiziert wurden, die für eine Präsentation des Komplexes
25 notwendig sind (d.h. das Antigen-Peptid und das präsentierende HLA-Molekül). Verschiedene Zelltypen können eingesetzt werden. Des weiteren können Vektoren verwendet werden, die eines oder beide der interessierenden Gene tragen. Virale oder bakterielle Vektoren sind besonders bevorzugt. Zum Beispiel können Nukleinsäuren, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodieren, funktionell mit Promotor- und
30 Enhancersequenzen verknüpft werden, die eine Expression des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon in bestimmten Geweben oder Zelltypen steuern. Die Nukleinsäure kann in einen Expressionsvektor eingebaut werden. Expressionsvektoren können nicht-modifizierte extrachromosomale Nukleinsäuren, Plasmide oder virale Genome sein, in die eine Insertion exogener Nukleinsäuren möglich ist. Nukleinsäuren, die für ein

Tumor-assoziiertes Antigen kodieren, können auch in ein retrovirales Genom inseriert werden, wodurch die Integration der Nukleinsäure in das Genom des Zielgewebes oder der Zielzelle ermöglicht wird. Bei diesen Systemen trägt ein Mikroorganismus wie Vacciniavirus, Poxvirus, Herpes simplex-Virus, Retrovirus oder Adenovirus das interessierende Gen und
5 „infiziert“ de facto Wirtszellen. Eine weitere bevorzugte Form ist die Einbringung des Tumor-assoziierten Antigens in Form von rekombinanter RNA. Diese kann z.B. durch liposomalen Transfer oder durch Elektroporation in Zellen eingebracht werden. Die resultierenden Zellen präsentieren den interessierenden Komplex und werden von autologen cytotoxischen T-Lymphozyten erkannt, die sich sodann vermehren.

10

Eine ähnliche Wirkung kann durch Kombination des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Fragments davon mit einem Adjuvans erreicht werden, um einen Einbau in Antigen-präsentierende Zellen *in vivo* zu ermöglichen. Das Tumor-assoziierte Antigen oder ein Fragment davon können als Protein, als DNA (z.B. innerhalb eines Vektors) oder als RNA
15 repräsentiert sein. Das Tumor-assoziierte Antigen wird prozessiert, um einen Peptidpartner für das HLA-Molekül zu ergeben, während ein Fragment davon präsentiert werden kann, ohne dass eine weitere Prozessierung erforderlich ist. Letzteres ist insbesondere der Fall, wenn diese an HLA-Moleküle binden können. Verabreichungsformen, bei denen das Gesamt-Antigen *in vivo* von einer dendritischen Zelle prozessiert wird, sind bevorzugt, da hier auch
20 Helfer-T-Zell-Antworten entstehen können. Eine effektive Immunantwort benötigt diese (Ossendorp et al., *Immunol. Lett.* 74:75-9, 2000; Ossendorp et al., *J. Exp. Med.* 187:693-702, 1998). Im allgemeinen kann eine wirksame Menge des Tumor-assoziierten Antigens an einen Patienten z.B. durch eine intradermale Injektion verabreicht werden. Die Injektion kann aber auch intranodal in einen Lymphknoten erfolgen (Maloy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*
25 98:3299-303, 2001). Sie kann auch in Kombination mit Reagenzien erfolgen, die eine Aufnahme in dendritische Zellen erleichtern. Bevorzugte Tumor-assoziierte Antigene umfassen diejenigen, die mit allogenen Krebs-Antisera oder mit T-Zellen vieler Krebs-Patienten reagieren. Von besonderem Interesse sind aber auch solche, gegen die keine spontanen Immunantworten vorbestehen. Gegen diese können nachweislich Immunantworten
30 induziert werden, die Tumoren lysieren können (Keogh et al., *J. Immunol.* 167:787-96, 2001; Appella et al., *Biomed. Pept. Proteins Nucleic Acids* 1:177-84, 1995; Wentworth et al., *Mol. Immunol.* 32:603-12, 1995).

Die erfindungsgemäß beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch als Vakzinen für die Immunisierung eingesetzt werden. Die Begriffe „Immunisierung“ oder „Vakzinierung“ bedeuten erfindungsgemäß eine Erhöhung oder Aktivierung einer Immunreaktion gegenüber einem Antigen. Tiermodelle können für ein Testen einer immunisierenden Wirkung gegenüber Krebs durch Verwendung eines Tumor-assoziierten Antigens oder einer dafür kodierenden Nukleinsäure eingesetzt werden. Zum Beispiel können menschliche Krebszellen in eine Maus für die Schaffung eines Tumors eingebracht werden und eine oder mehrere Nukleinsäuren, die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, können verabreicht werden. Die Wirkung auf die Krebszellen (beispielsweise Verringerung der Tumorgroße) kann als Maß für die Wirksamkeit einer Immunisierung durch die Nukleinsäure gemessen werden.

Als Teil der Zusammensetzung für eine Immunisierung werden eines oder mehrere Tumor-assoziierte Antigene oder stimulierende Fragmente davon mit einem oder mehreren Adjuvantien für eine Induktion einer Immunreaktion oder eine Erhöhung einer Immunreaktion verabreicht. Ein Adjuvans ist eine Substanz, die in das Antigen eingebaut oder gemeinsam mit diesem verabreicht wird und die Immunreaktion verstärkt. Adjuvantien können die Immunreaktion durch Bereitstellen eines Antigen-Reservoirs (extrazellulär oder in Makrophagen), Aktivierung von Makrophagen und Stimulierung bestimmter Lymphozyten verstärken. Adjuvantien sind bekannt und umfassen in nicht begrenzender Weise Monophosphoryl-Lipid-A (MPL, SmithKline Beecham), Saponine wie QS21 (SmithKline Beecham), DQS21 (SmithKline Beecham; WO 96/33739), QS7, QS17, QS18 und QS-L1 (So et al., *Mol. Cells* 7:178-186, 1997), unvollständiges Freundesches Adjuvans, vollständiges Freundesches Adjuvans, Vitamin E, Montanid, Alaun, CpG-Oligonukleotide (vgl. Krieg et al., *Nature* 374:546-9, 1995) und verschiedene Wasser-in-Öl-Emulsionen, die aus biologisch abbaubaren Ölen wie Squalen und/oder Tocopherol hergestellt werden. Vorzugsweise werden die Peptide in einer Mischung mit DQS21/MPL verabreicht. Das Verhältnis von DQS21 zu MPL beträgt typischerweise etwa 1:10 bis 10:1, vorzugsweise etwa 1:5 bis 5:1 und insbesondere etwa 1:1. Für eine Verabreichung an den Menschen sind DQS21 und MPL typischerweise in einer Vakzine-Formulierung in einem Bereich von etwa 1 µg bis etwa 100 µg vorhanden.

Andere Stoffe, die eine Immunreaktion des Patienten stimulieren, können auch verabreicht werden. Zum Beispiel sind Zytokine bei einer Vakzinierung aufgrund ihrer regulatorischen

Eigenschaften auf Lymphozyten verwendbar. Solche Zytokine umfassen z.B. Interleukin-12 (IL-12), von dem gezeigt wurde, dass es die schützenden Wirkungen von Vakzinen verstärkt (vgl. *Science* 268:1432-1434, 1995), GM-CSF und IL-18.

- 5 Es gibt eine Reihe von Verbindungen, die eine Immunreaktion verstärken und die daher bei einer Vakzinierung eingesetzt werden können. Diese umfassen co-stimulierende Moleküle, die in Form von Proteinen oder Nukleinsäuren bereitgestellt werden. Solche co-stimulierenden Moleküle sind beispielsweise B7-1 und B7-2 (CD80 bzw. CD86), die auf dendritischen Zellen (DC) exprimiert werden und mit dem auf den T-Zellen exprimierten
- 10 CD28-Molekül interagieren. Diese Interaktion stellt eine Co-Stimulierung (Signal 2) für eine Antigen/MHC/TCR-stimulierte (Signal 1) T-Zelle bereit, wodurch die Vermehrung der T-Zelle und die Effektorfunktion verstärkt wird. B7 interagiert auch mit CTLA4 (CD152) auf T-Zellen und Untersuchungen, die CTLA4- und B7-Liganden einbeziehen, zeigen, dass die B7-CTLA4-Interaktion eine Antitumor-Immunität und CTL-Vermehrung verstärken kann
- 15 (Zheng, P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(11):6284-6289 (1998)).

- B7 wird typischerweise nicht auf Tumorzellen exprimiert, so dass diese keine wirksamen Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) für T-Zellen sind. Eine Induktion der B7-Expression würde ermöglichen, dass Tumorzellen wirksamer eine Vermehrung von cytotoxischen T-
- 20 Lymphozyten und eine Effektorfunktion stimulieren. Eine Co-Stimulierung durch eine Kombination von B7/IL-6/IL-12 zeigte eine Induktion des IFN-gamma- und Th1-Zytokin-Profiles in einer T-Zell-Population, was zu einer weiter verstärkten T-Zell-Aktivität führt (Gajewski et al., *J. Immunol.* 154:5637-5648 (1995)).

- 25 Eine vollständige Aktivierung von cytotoxischen T-Lymphozyten und eine vollständige Effektorfunktion erfordert eine Mitwirkung von T-Helferzellen durch die Interaktion zwischen dem CD40-Liganden auf den T-Helferzellen und dem CD40-Molekül, das von dendritischen Zellen exprimiert wird (Ridge et al., *Nature* 393:474 (1998), Bennett et al., *Nature* 393:478 (1998), Schönberger et al., *Nature* 393:480 (1998)). Der Mechanismus dieses
- 30 co-stimulierenden Signals betrifft wahrscheinlich die Steigerung der B7- und assoziierten IL-6/IL-12-Produktion durch die dendritischen Zellen (Antigen-präsentierenden Zellen). Die CD40-CD40L-Interaktion komplementiert so die Interaktionen des Signals 1 (Antigen/MHC-TCR) und des Signals 2 (B7-CD28).

Die Verwendung von anti-CD40-Antikörpern für eine Stimulierung von dendritischen Zellen würde erwartungsgemäß direkt eine Reaktion gegenüber Tumor-Antigenen verstärken, die normalerweise außerhalb des Bereichs einer entzündlichen Reaktion liegen oder von nicht-professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (Tumorzellen) präsentiert werden. In diesen
5 Situationen werden T-Helfer- und B7-co-stimulierende Signale nicht bereitgestellt. Dieser Mechanismus könnte im Zusammenhang mit Therapien verwendet werden, die auf Antigen-gepulsten dendritischen Zellen basieren, oder in Situationen, bei denen T-Helfer-Epitope nicht in bekannten TRA-Vorläufern definiert wurden.

- 10 Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren, Polypeptiden oder Peptiden. Eine Verabreichung von Polypeptiden und Peptiden kann in an sich bekannter Weise erfolgen. In einer Ausführungsform erfolgt die Verabreichung von Nukleinsäuren durch *ex vivo*-Verfahren, d.h. durch Entfernung von Zellen aus einem Patienten, genetische Veränderung der Zellen, um ein Tumor-assoziiertes Antigen einzubauen, und
15 Wiedereinbringung der veränderten Zellen in den Patienten. Dies umfasst im Allgemeinen das Einbringen einer funktionellen Kopie eines Gens in die Zellen eines Patienten *in vitro* und die Rückführung der genetisch veränderten Zellen in den Patienten. Die funktionelle Kopie des Gens steht unter funktioneller Kontrolle von regulatorischen Elementen, die eine Expression des Gens in den genetisch veränderten Zellen erlauben. Transfektions- und
20 Transduktionsverfahren sind dem Fachmann bekannt. Erfindungsgemäß vorgesehen ist auch eine Verabreichung von Nukleinsäuren *in vivo* durch die Verwendung von Vektoren wie Viren und zielgesteuerten Liposomen.

- In einer bevorzugten Ausführungsform ist ein viraler Vektor für die Verabreichung einer
25 Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, aus der Gruppe ausgewählt bestehend aus Adenoviren, Adeno-assoziierten Viren, Poxviren, einschließlich Vacciniavirus und attenuierten Poxviren, Semliki-Forest-Virus, Retroviren, Sindbis-Virus und Ty-Virus-ähnlichen Partikeln. Besonders bevorzugt sind Adenoviren und Retroviren. Die Retroviren sind üblicherweise replikationsdefizient (d.h. sie sind unfähig, infektiöse Partikel zu
30 erzeugen).

Verschiedene Verfahren können eingesetzt werden, um erfindungsgemäß Nukleinsäuren in Zellen *in vitro* oder *in vivo* einzubringen. Solche Verfahren umfassen die Transfektion von Nukleinsäure-Kalziumphosphat-Präzipitaten, die Transfektion von Nukleinsäuren, die mit

DEAE assoziiert sind, die Transfektion oder Infektion mit den vorstehenden Viren, die die interessierenden Nukleinsäuren tragen, die Liposomen-vermittelte Transfektion und ähnliches. In bestimmten Ausführungsformen ist eine Steuerung der Nukleinsäure an bestimmte Zellen bevorzugt. In solchen Ausführungsformen kann ein Träger, der für die

5 Verabreichung einer Nukleinsäure an eine Zelle (z.B. ein Retrovirus oder ein Liposom) eingesetzt wird, ein gebundenes Zielsteuerungsmolekül aufweisen. Zum Beispiel kann ein Molekül wie ein Antikörper, der für ein Oberflächenmembran-Protein auf der Zielzelle spezifisch ist, oder ein Ligand für einen Rezeptor auf der Zielzelle in den Nukleinsäureträger eingebaut oder daran gebunden werden. Bevorzugte Antikörper umfassen Antikörper, die

10 selektiv ein Tumor-assoziiertes Antigen binden. Falls eine Verabreichung einer Nukleinsäure durch Liposomen erwünscht ist, können Proteine, die an ein Oberflächenmembran-Protein binden, das mit der Endozytose assoziiert ist, in die Liposomenformulierung eingebaut werden, um eine Zielsteuerung und/oder Aufnahme zu ermöglichen. Solche Proteine umfassen Kapsid-Proteine oder Fragmente davon, die für einen bestimmten Zelltyp spezifisch

15 sind, Antikörper gegen Proteine, die internalisiert werden, Proteine, die eine intrazelluläre Stelle ansteuern, und ähnliches.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen können in pharmazeutisch verträglichen Zubereitungen verabreicht werden. Solche Zubereitungen können gewöhnlich

20 pharmazeutisch verträgliche Konzentrationen von Salzen, Pufferstoffen, Konservierungstoffen, Trägern, ergänzenden immunitätssteigernden Stoffen wie Adjuvanzen (z.B. CpG-Oligonukleotide) und Zytokine und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

25 Die erfindungsgemäßen therapeutischen Wirkstoffe können auf jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, einschließlich durch Injektion oder durch Infusion. Die Verabreichung kann beispielsweise oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder transdermal erfolgen. Eine therapeutische Verabreichung von Antikörpern erfolgt vorzugsweise durch ein Lungenaerosol. Die Verabreichung von Antisense-Nukleinsäuren

30 erfolgt vorzugsweise durch langsame intravenöse Verabreichung.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden in wirksamen Mengen verabreicht. Eine „wirksame Menge“ betrifft die Menge, die alleine oder zusammen mit weiteren Dosen eine gewünschte Reaktion oder eine gewünschte Wirkung erzielt. Im Fall einer Behandlung einer

bestimmten Erkrankung oder eines bestimmten Zustands, der sich durch die Expression eines oder mehrerer Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet, betrifft die gewünschte Reaktion die Hemmung des Krankheitsverlaufs. Dies umfasst die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung und insbesondere eine Unterbrechung des Fortschreitens der Erkrankung. Die gewünschte Reaktion bei einer Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands kann auch die Verzögerung des Ausbruchs oder eine Verhinderung des Ausbruchs der Erkrankung oder des Zustands sein.

10 Eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird von dem zu behandelnden Zustand, der Schwere der Krankheit, den individuellen Parametern des Patienten, einschließlich Alter, physiologischer Zustand, Größe und Gewicht, der Dauer der Behandlung, der Art einer begleitenden Therapie (falls vorhanden), dem spezifischen Verabreichungsweg und ähnlichen Faktoren abhängen.

15 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vorzugsweise steril und enthalten eine wirksame Menge der therapeutisch wirksamen Substanz für die Erzeugung der gewünschten Reaktion oder der gewünschten Wirkung.

20 Die Dosen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, die verabreicht werden, können von verschiedenen Parametern wie der Verabreichungsart, dem Zustand des Patienten, dem gewünschten Verabreichungszeitraum, usw. abhängen. Für den Fall, dass eine Reaktion bei einem Patienten bei einer anfänglichen Dosis unzureichend ist, können höhere Dosen (oder effektiv höhere Dosen, die durch einen anderen, stärker lokalisierten Verabreichungsweg erzielt werden) eingesetzt werden.

25 Im Allgemeinen werden für eine Behandlung oder für eine Erzeugung oder Erhöhung einer Immunreaktion Dosen des Tumor-assoziierten Antigens von 1 ng bis 1 mg, vorzugsweise von 10 ng bis 100 µg formuliert und verabreicht. Falls die Verabreichung von Nukleinsäuren (DNA sowie RNA), die für Tumor-assoziierte Antigene kodieren, erwünscht ist, werden
30 Dosen von 1 ng bis 0,1 mg formuliert und verabreicht.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen werden im Allgemeinen in pharmazeutisch verträglichen Mengen und in pharmazeutisch verträglichen Zusammensetzungen verabreicht. Der Begriff „pharmazeutisch verträglich“ betrifft ein nicht-

toxisches Material, das nicht mit der Wirkung des aktiven Bestandteils der pharmazeutischen Zusammensetzung wechselwirkt. Solche Zubereitungen können gewöhnlich Salze, Pufferstoffe, Konservierungsstoffe, Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten. Bei einer Verwendung in der Medizin sollten die Salze pharmazeutisch

5 verträglich sein. Nicht-pharmazeutisch verträgliche Salze können jedoch für die Herstellung pharmazeutisch verträglicher Salze davon verwendet werden und sind erfindungsgemäß umfasst. Solche pharmakologisch und pharmazeutisch verträglichen Salze umfassen in nicht begrenzender Weise diejenigen, die aus den nachstehenden Säuren hergestellt werden: Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Malein-, Essig-,

10 Salicyl-, Citronen-, Ameisen-, Malon-, Bernsteinsäure und ähnliches. Pharmazeutisch verträgliche Salze können auch als Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze wie Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze hergestellt werden.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen pharmazeutisch

15 verträglichen Träger umfassen. Der Begriff „pharmazeutisch verträglicher Träger“ betrifft erfindungsgemäß einen oder mehrere kompatible feste oder flüssige Füllstoffe, Verdünnungsmittel oder Kapselsubstanzen, die für eine Verabreichung an einen Menschen geeignet sind. Der Begriff „Träger“ betrifft einen organischen oder anorganischen Bestandteil, natürlicher oder synthetischer Natur, in dem der aktive Bestandteil kombiniert

20 wird, um eine Anwendung zu erleichtern. Die Bestandteile der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung sind gewöhnlich derart, dass keine Interaktion auftritt, die die gewünschte pharmazeutische Wirksamkeit wesentlich beeinträchtigt.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können geeignete

25 Pufferstoffe wie Essigsäure in einem Salz, Citronensäure in einem Salz, Borsäure in einem Salz und Phosphorsäure in einem Salz enthalten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch gegebenenfalls geeignete Konservierungsstoffe wie Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Parabene und Thimerosal

30 enthalten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden gewöhnlich in einer einheitlichen Dosisform dargeboten und können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen können beispielsweise in Form von

Kapseln, Tabletten, Lutschpastillen, Lösungen, Suspensionen, Sirupen, Elixieren oder als Emulsion vorliegen.

5 Zusammensetzungen, die für eine parenterale Verabreichung geeignet sind, umfassen gewöhnlich eine sterile wässrige oder nicht-wässrige Zubereitung des Wirkstoffs, die vorzugsweise mit dem Blut des Empfängers isotonisch ist. Verträgliche Träger und Lösungsmittel sind beispielsweise Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden gewöhnlich sterile, fixierte Öle als Lösungs- oder Suspensionsmedium eingesetzt.

10

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Abbildungen und Beispiele ausführlich beschrieben, die ausschließlich der Erläuterung dienen und nicht begrenzend zu verstehen sind. Dem Fachmann sind aufgrund der Beschreibung und der Beispiele weitere Ausführungsformen zugänglich, die ebenfalls erfindungsgemäß umfasst sind.

15

Abbildungen:**Abb.1: qPCR Analyse der SEQ ID NO: 1 in Melanomen**

Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 1 in gesundem Hautgewebe, in der Testis
5 und in Melanomen. Logarithmische Darstellung der relativen Expression (-fache Aktivierung).

Abb.2: konventionelle RT-PCR Analyse der SEQ ID NO: 1 in Melanomen

RT-PCR Expressionsanalyse von SEQ ID NO: 1 in Melanomen (n=14) und
10 Melanomzelllinien (n=4) im Vergleich zur gesunden Haut (n=4) und zur Testis (n=3).

Abb.3: qPCR Analyse der SEQ ID NO: 5 in gesundem Gewebe und in Tumorenproben

Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 5 in Normalgeweben (linke Seite) und in
verschiedenen Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechte Seite). A
15 Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Bild nach
gelelektrophoretischer Auftrennung der amplifizierten Fragmente.

Abb.4: Detailanalyse der SEQ ID NO: 5-spezifischen Expression

A Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 5 in verschiedenen HNO-, Nieren- und
20 Uterustumoren im Vergleich zur Expression in den zugehörigen Normalgeweben.
Logarithmische Darstellung. B Bild nach gelelektrophoretischer Auftrennung der
amplifizierten Fragmente.

Abb.5: Northern blot Analyse mit einer SEQ ID NO: 5-spezifischen Sequenz

25 Hybridisierung einer DIG-markierten DNA-Sonde, die durch PCR-Amplifikation mit den
Primern gemäß SEQ ID NO: 7 und 8 hergestellt wurde, mit Testis-spezifischer RNA. Spur 1:
2 µg Testis-spezifische RNA; Spur 2: 1 µg Testis-spezifische RNA

Abb.6: qPCR Analyse von LOC203413

30 Quantitative Expressionsanalyse von LOC203413 in gesunden Geweben (links) und in
Tumorproben (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). A Logarithmische
Darstellung der Expression (fache Aktivierung). B Resultat nach gelelektrophoretischer
Auftrennung.

Abb. 7: Detailanalyse der LOC203413-spezifischen Expression in Magenkarzinomen

Quantitative Expressionsanalyse von LOC203413 in verschiedenen Magentumorproben (n=10) im Vergleich zur Expression im gesunden Magen (n=6). **A** Lineare Darstellung der relativen Expression. **B** Bild nach gelelektrophoretischer Auftrennung der Amplifikate

5

Abb.8: qPCR Analyse der LOC90625 -spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC90625 in Normalgeweben (links) und Tumorgeweben (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

10

Abb.9: Detailanalyse der LOC90652-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse von LOC90652 in Ösophagus- (n=8), Pankreas- (n=5) und Prostatakarzinomproben (n=10) im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe (n=3/4);

15 Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.10: qRT-PCR Analyse von FAM26A in verschiedenen Tumortypen

Quantitative RT-PCR Expressionsanalyse von FAM26A in **A** Ovarial-, **B** Magen-, Ösophagus-, Pankreas- und Leberkarzinomen im Vergleich zum jeweiligen gesunden

20 Gewebe. Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.11: Charakterisierung FAM26A-spezifischer Antikörper

Westernblot-Analyse der Antiseren, die durch Immunisierung mit einem Peptid der SEQ ID NO: 291 (**A**) bzw. der SEQ ID NO: 292 (**B**) generiert wurden. Analysiert wurden Extrakte von CHO-Zellen nach Transfektion mit jeweils Epitop-spezifischen (**A** 1, 3; **B** 2, 4) bzw. jeweils Epitop-unspezifischen (**A**2, 4; **B** 1, 3) Plasmiden. Der Pfeil bezeichnet die spezifischen Fragmente.

25

Abb.12: Analyse des FAM26A-Proteins in Tumoren

Nachweis von FAM26A in Zervix-, Ovarial- und Pankreastumoren mittels FAM26A-spezifischen Antikörpern (SEQ ID NO: 292).

30

35

Abb.13: Analyse des FAM26A-Proteins in Zelllinien

Analyse des FAM26A-Proteins in Zelllinien mit Hilfe von SEQ ID NO: 291-spezifischen Antikörpern. **A** Westernblot Analyse mit Präimmunserum als Spezifitätskontrolle (Spuren 1-5) und FAM26A-spezifischen Antikörpern. **B** Immunfluoreszenz Analyse von SW480 Zellen.

5

Abb.14: Immunhistochemischer Nachweis von FAM26A in der Testis

Immunhistochemische Analyse des FAM26A-Proteins in der gesunden Testis mit Hilfe des SEQ ID NO: 292-spezifischen Antiserums in unterschiedlichen Verdünnungen (A-C)

Abb.15: Immunhistochemische Analyse von FAM26A in Tumoren

Immunhistochemische Analyse des FAM26A-Proteins in Karzinomproben (40-fache Vergrößerung, Verdünnung 1:300) mit Hilfe des SEQ ID NO 292-spezifischen Antiserums. **A** papilläres ovariales Zystadenokarzinom. **B** Plattenepithelkarzinom der Zervix

Abb.16: qRT-PCR Analyse der SEMA5B-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von SEMA5B in Normalgeweben (links) und Tumorproben (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.17: Detailanalyse der SEMA5B-spezifischen Expression in Nierenzellkarzinomproben

Quantitative Expressionsanalyse von SEMA5B in **A** Nierenzellkarzinomproben (n=12) im Vergleich zu gesundem Nierengewebe (N=3) und in **B** Mammakarzinomen (N=12) im Vergleich zu gesundem Brustgewebe (N=3); Logarithmische Darstellung der relativen

25 Expression (fache Aktivierung).

Abb.18: qRT-PCR Analyse der GJB5-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von GJB5 in gesunden Gewebeproben (links) und Karzinomen (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

30

Abb.19: Detailanalyse der GJB5-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse von GJB5 in **A** Kolonkarzinomproben (n=12) **B** Ösophagustumoren (n=8), **C** Magenkarzinomen (n=10) und **D** Pankreastumoren (n=5) im

Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Logarithmische (A, C) bzw. Lineare (B, D) Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.20: qRT-PCR Analyse der KLK5-spezifischen Expression

- 5 Quantitative Expressionsanalyse von KLK5 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.21: Detailanalyse der KLK5-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

- 10 Quantitative Expressionsanalyse von KLK5 in Ösophagustumoren (n=8), in HNO-Karzinomen (n=5) und in Zervixtumoren (n=4) im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.22: qRT-PCR Analyse der LOC352765-spezifischen Expression

- 15 Quantitative Expressionsanalyse von LOC352765 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.23: Detailanalyse der LOC352765-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

- 20 Quantitative Expressionsanalyse von LOC352765 in Kolonkarzinomen (n=8), in Mammakarzinomen (n=5) und in HNO-Tumoren (n=4) im Vergleich zu jeweiligen gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.24: qRT-PCR Analyse der SVCT1-spezifischen Expression

- 25 Quantitative Expressionsanalyse von SVCT1 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.25: Detailanalyse der SVCT1-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

- 30 Quantitative Expressionsanalyse von SVCT1 in A Nierenkarzinomen (n=8), B Ösophagialtumoren (n=5) und HNO-Tumoren (n=4) im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.26: qRT-PCR Analyse der LOC199953-spezifischen Expression in Nierenzellkarzinomen und in HNO-Tumoren

Quantitative Expressionsanalyse von LOC199953 in Nierenzellkarzinomen (n=12) und HNO-Tumoren (n=5) im Vergleich zu gesunden Nieren- und Haut-spezifischen Gewebeproben; Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.27: qRT-PCR Analyse der TMEM31-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von TMEM31 in gesunden Gewebeproben (links) und Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.28: Detailanalyse der TMEM31-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse von TMEM31 in A Magenkarzinomen (n=10) und B Mammakarzinomen (n=12) im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.29: qRT-PCR Analyse der FLJ25132-spezifischen Expression in Ovarialtumoren und in Prostatakarzinomen

Quantitative Expressionsanalyse von FLJ25132 in Ovarialtumoren (n=8) und in Prostatakarzinomen (n=10) im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.30: qRT-PCR Analyse der SEQ ID NO: 57-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 57 in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.31: Detailanalyse der SEQ ID NO: 57-spezifischen Expression in verschiedenen Tumortypen

Quantitative Expressionsanalyse der SEQ ID NO: 57 in A Ösophagustumoren (n=8), B Leberkarzinomen (n=8), C Nierenkarzinomen und D Zervix- und HNO-Tumoren im

Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Lineare (A, C, D) bzw. Logarithmische (B) Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.32: qRT-PCR Analyse der LOC119395-spezifischen Expression

- 5 Quantitative Expressionsanalyse von LOC119395 in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.33: Detailanalyse der LOC119395-spezifischen Expression in verschiedenen

10 **Tumortypen**

Quantitative Expressionsanalyse von LOC119395 in A Brusttumoren (n=12), B Ösophaguskarzinomen (n=8) und C Kolon- und Magenkarzinomen im Vergleich zu jeweils gesunden Gewebeproben; Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

15

Abb.34: qRT-PCR Analyse der LOC121838-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC121838-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von LOC121838-spezifischer RNA in Ovarialgeweben, logarithmische Darstellung.

20

Abb.35: qRT-PCR Analyse der LOC221103-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC221103-RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

25

Abb.36: Detaillierte qRT-PCR Analyse der LOC221103-spezifischen Expression in Leberproben

Quantitative Expressionsanalyse von LOC221103-RNA in Lebertumoren (n=8) und in einer gesunden Leberprobe. Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

30

Abb.37: qRT-PCR Analyse der LOC338579-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC338579-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

5

Abb.38: qRT-PCR Analyse der LOC90342-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC90342-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

10

Abb.39: qRT-PCR Analyse der LRFN1-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LRFN1-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

15

Abb.40: qRT-PCR Analyse der LOC285916-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC285916-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von LOC285916-spezifischer RNA in Nierengewebe und in HNO-Tumoren, logarithmische Darstellung.

20

Abb.41: qRT-PCR Analyse der MGC71744-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der MGC71744-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von MGC71744-spezifischer RNA in verschiedenen Nierengewebe, logarithmische Darstellung.

25

Abb.42: qRT-PCR Analyse der LOC342982-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC342982-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

30

Abb.43: qRT-PCR Analyse der LOC343169-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC343169-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von LOC343169-spezifischer RNA in verschiedenen Ovarialgeweben, logarithmische Darstellung.

Abb.44: qRT-PCR Analyse der LOC340204-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC340204-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Gelbild ausgewählter Gewebeproben nach gelelektrophoretischer Auftrennung.

Abb.45: qRT-PCR Analyse der LOC340067-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC340067-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.46: qRT-PCR Analyse der LOC342780-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von LOC342780-spezifischer RNA in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.47: qRT-PCR Analyse der LOC339511-spezifischen Expression

A Quantitative Analyse der LOC339511-spezifischen Expression in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von LOC339511-spezifischer RNA in verschiedenen Leber-spezifischen Geweben, lineare Darstellung.

Abb.48: qRT-PCR Analyse der C14orf37-spezifischen Expression

Quantitative Expressionsanalyse von C14orf37 in gesunden Gewebeproben (links) und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben, rechts). Lineare Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung).

Abb.49: qRT-PCR Analyse der ATP1A4-spezifischen Expression

A Quantitative Expressionsanalyse von ATP1A4 in gesunden Gewebeproben und in Tumoren (Pools bestehend aus jeweils 3-5 Einzelproben). Logarithmische Darstellung der relativen Expression (fache Aktivierung). B Detailanalyse von ATP1A4-spezifischer RNA in

5 verschiedenen Brust-spezifischen Geweben, logarithmische Darstellung.

Beispiele:**Material und Methoden**

- 5 Die Begriffe „*in silico*“, und „elektronisch“ beziehen sich rein auf die Nutzung von auf Datenbanken beruhenden Verfahren, mit denen auch Labor-experimentelle Vorgänge simuliert werden können.

Alle anderen Begriffe und Termini sind, falls nicht explizit anders definiert, so verwendet,
10 wie sie der Fachmann versteht. Die genannten Techniken und Verfahren erfolgen in an sich bekannter Weise und sind z.B. in Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. Auflage (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. beschrieben. Alle Verfahren, die die Verwendung von Kits und Reagenzien einschließen, sind entsprechend den Angaben der Hersteller durchgeführt.

15

Beispiel 1:**Datamining-basierte Strategie zur Identifizierung von Tumor-assoziierten Antigenen**

Erfindungsgemäß wurden öffentliche humane Protein- und Nukleinsäuredatenbanken im
20 Hinblick auf krebsspezifische Antigene untersucht, die auf der Zelloberfläche zugänglich sind. Die Definition der dafür notwendigen Filterkriterien zusammen mit einer Hochdurchsatz-Methodik zur Analyse möglichst aller Proteine bildeten den zentralen Bestandteil dieser Strategie.

- 25 Den Ausgangspunkt bildeten die hauptsächlich aus dem humanen Genomprojekt vorhergesagten potenziellen Gene, die in der „RefSeq“ Datenbank (Pruitt et al., *Trends Genet.* Jan;16(1):44-47, 2000) des „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI) als rein modellhafte Protein- (XP-) bzw. mRNA-Einträge (XM-) abgelegt sind. In einem weiteren Ansatz wurden auch die validierten Proteineinträge (NP-) bzw. die
30 korrespondierenden mRNAs (NM-) derselben Datenbank in gleicher Weise analysiert. Dem Grundprinzip (hypothetisches) Gen zu mRNA zu Protein folgend wurden die Proteine unter Kombination mehrerer Prädiktionsprogramme für Proteinanalyse zunächst auf das Vorhanden sein von Transmembrandomänen hin untersucht. Aus der humanen XP-Fraktion der „RefSeq“ Datenbank wurden insgesamt 19.544 Einträge analysiert, wobei 2.025 hypothetische Proteine

den Filterkriterien genügten. Die humane NP-Fraktion lieferte insgesamt 19.110 Einträge mit einem Anteil von 4.634 gefilterten Proteinen.

Die korrespondierende mRNA jedes dieser 2.025 bzw. 4.634 Proteine wurde anschließend
5 einer Homologiesuche in der EST-Datenbank (Boguski et al., *Nat. Genet.* 4(4):332-333, 1993) des NCBI mit Hilfe des „BLAST“ Algorithmus (Altschul et al., *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, 1997) unterzogen. Die Filterkriterien wurden bei dieser Suche stringent eingestellt. Insgesamt 1.270 hypothetische mRNAs erzielten dabei mindestens einen Treffer in der EST-Datenbank, wobei die Anzahl der Treffer in Einzelfällen mehr als 1.000 betrug.

10

Für jeden Einzelnen dieser validen Treffer wurde anschließend die gewebsspezifische Herkunft der zugrunde liegenden cDNA Bibliothek sowie der Name der Bibliothek ermittelt. Die daraus resultierenden Gewebe wurden in vier verschiedene Gruppen eingeteilt, die von dispensiblen Organen (Gruppe 3) bis hin zu absolut lebensnotwendigen Organen reichten
15 (Gruppe 0). Eine weitere Gruppe 4 bildeten alle Proben, die aus Krebsgewebe gewonnen wurden. Die Verteilung der Treffer auf die fünf Gruppen wurde in einer Tabelle festgehalten, die nach dem besten Verhältnis der Summe der Gruppen 3 und 4 gegenüber der Summe der Gruppen 0-2 sortiert wurde. Dabei erreichten diejenigen mRNAs einen Spitzenplatz, deren EST Treffer ausschließlich Krebsgewebe entstammten, gefolgt von denjenigen, die darüber
20 hinaus noch in Geweben dispensibler Organe der Gruppe 3 zu finden sind.

Da es sich bei den im ersten Ansatz ermittelten Transkripten und den korrespondierenden Proteinen zunächst um hypothetische Konstrukte handelt, wurden noch weitere Filterkriterien hinzugezogen, die die reale Existenz der mRNAs und damit auch der Proteine belegen sollten.
25 Dazu wurde jede mRNA mit dem vorhergesagten Genlokus verglichen. Nur diejenigen Transkripte, die mindestens einen Spleißvorgang aufweisen, d.h. die sich auf mindestens 2 Exons verteilen, wurden für weitergehende Analysen verwendet.

Die sequenzielle Anwendung aller genannten Filter führte zu den erfindungsgemäßen Tumor-
30 assoziierten Antigenen, die aufgrund einer vorhergesagten Transmembrandomäne und der damit verbundenen Topologie als von extrazellulär zugänglich anzusehen sind. Das aus den EST-Daten abgeleitete Expressionsprofil weist in allen Fällen auf eine krebsspezifische Expression hin, die sich höchstens noch auf dispensible Organe erstrecken kann.

Beispiel 2:**Validierungsstrategie der durch *in silico* Analyse identifizierten Tumor-assoziierten Antigene**

- 5 Zur Nutzung der Targets für immuntherapeutische Zwecke (Antikörpertherapie mittels monoklonaler Antikörper, Vakzinierung, T-Zell Rezeptor-vermittelte therapeutische Ansätze; vgl. EP-B-0 879 282) oder andere zielgerichtete Ansätze (small compounds, siRNA etc.) bei der Krebstherapie sowie für diagnostische Fragestellungen ist die Validierung der erfindungsgemäß identifizierten Targets von zentraler Bedeutung. Die Validierung erfolgt
10 dabei durch Expressionsanalyse sowohl auf RNA als auch auf Proteinebene.

1. Untersuchung der RNA Expression

- Die erste Validierung der identifizierten Tumorantigene erfolgt mit Hilfe von RNA, die aus
15 verschiedenen Geweben bzw. aus gewebespezifischen Zelllinien gewonnen wird. Weil das differentielle Expressionsmuster aus gesundem Gewebe im Vergleich zu Tumorgewebe eine entscheidende Bedeutung für die spätere therapeutische Anwendung hat, erfolgt die Charakterisierung der Zielgene bevorzugt mit Hilfe dieser Gewebeproben.

- 20 Die Isolierung von Gesamt-RNA aus nativen Gewebeproben oder aus Tumorzelllinien erfolgt mit Verfahren, die in der Molekularbiologie Standard sind. Zum Beispiel kann die Isolierung mit Hilfe des RNeasy Maxi Kits (Qiagen, Kat. Nr. 75162) nach Vorschrift durch den Hersteller erfolgen. Dieses Isolierungsverfahren beruht auf der Verwendung von Guanidiniumisothiocyanat als chaotropes Reagenz. Alternativ kann die Isolierung mit saurem
25 Phenol durchgeführt werden (Chomczynski & Sacchi, Anal. Biochem. 162: 156-159, 1987). Nach Aufarbeitung des Gewebes mittels Guanidiniumisothiocyanat wird die RNA mit saurem Phenol extrahiert, anschließend die RNA mit Isopropanol gefällt und in DEPC-behandeltes Wasser aufgenommen.

- 30 2-4 µg der so isolierten RNA werden anschließend z.B. mittels Superscript II (Invitrogen) entsprechend dem Protokoll des Herstellers in cDNA umgeschrieben. Das Priming der cDNA Synthese erfolgt dabei mit Hilfe von zufälligen Hexameren (z.B. Roche Diagnostics) nach Standardprotokollen des jeweiligen Herstellers. Zur Qualitätskontrolle werden die cDNAs mit

Primern in 30 Zyklen amplifiziert, die spezifisch für das nur gering exprimierte p53 Gen sind. Nur p53 positive cDNA Proben werden für die weiteren Reaktionsschritte verwendet.

5 Zur detaillierten Analyse der Targets wird auf Basis eines cDNA-Archivs, das aus verschiedenen Normal- und Tumorgeweben sowie aus Tumorzelllinien isoliert wurde, eine Expressionsanalyse mittels PCR bzw. quantitativer PCR (qPCR) durchgeführt. Dazu werden 0,5 µl cDNA aus dem obigen Ansatz mit einer DNA-Polymerase (z.B. 1 U HotStarTaq DNA-Polymerase, Qiagen) analog den Protokollen des jeweiligen Herstellers amplifiziert (Gesamtvolumen des Ansatzes: 25-50 µl). Neben der Polymerase enthält der
10 Amplifikationsansatz 0,3 mM dNTPs, Reaktionsbuffer (Endkonzentration 1 x, abhängig vom Hersteller der DNA-Polymerase) und je 0,3 mM des gen-spezifischen forward und reverse Primers.

Die spezifischen Primer des Zielgens werden, soweit möglich, so ausgewählt, das sie in zwei
15 unterschiedlichen Exons liegen und somit genomische Kontaminationen nicht zu falsch positiven Ergebnissen führen. Bei einer nicht quantitativen Endpunkt-PCR wird die cDNA typischerweise 15 Minuten bei 95°C inkubiert, um die DNA zu denaturieren und um das Hot-Start-Enzyms zu aktivieren. Anschließend wird die DNA in 35 Zyklen amplifiziert (1 min 95°C, 1 min Primer spezifische Hybridisierungstemperatur (ca. 55-65°C), 1 min 72°C zur
20 Elongation der Amplifikate). 10 µl des PCR Ansatzes werden anschließend auf Agarosegelen aufgetragen und im elektrischen Feld aufgetrennt. Durch Färben mit Ethidiumbromid wird die DNA in den Gelen sichtbar gemacht und das Ergebnis der PCR durch ein Foto dokumentiert.

Alternativ zur konventionellen PCR kann die Expressionsanalyse eines Zielgens auch durch
25 quantitative real time PCR erfolgen. Zu dieser Analyse sind inzwischen verschiedene Analysesysteme erhältlich, die bekanntesten sind das ABI PRISM Sequence detection system (TaqMan, Applied Biosystems), der iCycler (Biorad) sowie der Light cycler (Roche Diagnostics). Wie oben beschrieben wird ein spezifischer PCR Ansatz einem Lauf in den real time Geräten unterzogen. Durch Zusatz eines DNA interkalierenden Farbstoffes (z.B.
30 Ethidiumbromid, CybrGreen) wird die neu synthetisierte DNA durch spezifische Lichtanregung (nach Angaben der Farbstoffhersteller) sichtbar gemacht. Durch eine Vielzahl von Messpunkten während der Amplifikation kann der gesamte Prozess verfolgt und eine quantitative Bestimmung der Nukleinsäurekonzentration des Zielgens durchgeführt werden. Die Normalisierung des PCR Ansatzes erfolgt durch Messung eines „housekeeping Gens“

(z.B. 18S RNA, β -Actin). Alternative Strategien über Fluoreszenz- markierte DNA-Sonden erlauben ebenfalls die quantitative Bestimmung des Zielgens aus einer spezifischen Gewebeprobe (siehe TaqMan Applikationen der Fa. Applied Biosystems).

5 2. Klonierung

Die Klonierung des gesamten Zielgens, die für die weitere Charakterisierung des Tumorantigens notwendig ist, erfolgt nach gängigen molekularbiologischen Verfahren (z.B. in „Current Protocols in Molecular Biology“, John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience).

10 Zur Klonierung bzw. Sequenzanalyse des Zielgens wird dieses zunächst mit einer DNA-Polymerase mit „proof reading Funktion“ (z.B. pfu, Roche Diagnostics) amplifiziert. Das Amplifikat wird anschließend mit Standardverfahren in einen Klonierungsvektor ligiert. Positive Klone werden durch Sequenzanalyse identifiziert und anschließend mit Hilfe von Prädiktionsprogrammen und bekannten Algorithmen charakterisiert.

15

3. Prädiktion des Proteins

Viele erfindungsgemäß gefundene Gene (insbesondere aus der XM Domäne der RefSeq) sind Gcn-Neuentdeckungen, für die das Volllänge Gen kloniert, das offene Leseraster ermittelt und
20 die Proteinsequenz abgeleitet und analysiert werden muss.

Für die Volllängeklonierung der Sequenz haben wir gängige Protokolle zur „Rapid amplification of cDNA ends“, sowie Screening von cDNA Expressionsbanken mit genspezifischen Sonden verwendet (*Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. Auflage (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.*).

25 Nach Zusammensetzung der so gefundenen Fragmente wurden potentielle Offene Leseraster (ORF) durch gängige Prädiktionsprogramme prädiziert. Da durch die Position des PolyA-Schwanzes und Polyadenylierungs-Motiven die Orientierung des potentiellen Genproduktes vorgegeben wird, verbleiben von möglichen 6 Leserastern nur noch die 3 der jeweiligen Orientierung. Oft ergibt sich aus diesen nur ein hinreichend großes offenes Leseraster, das für
30 ein Protein kodieren kann, während die anderen Leseraster zu viele Stop-Codons aufweisen und für kein realistisches Proteine kodieren würden. Bei alternativen offenen Leserastern unterstützt die Berücksichtigung der Kozak-Kriterien für optimale Transkriptions-Initierung sowie die Analyse der sich potentiell ergebenden abgeleiteten Proteinsequenzen die Identifizierung des authentischen ORF. Dies wird weiter verifiziert durch Generierung von

Immunseren gegen abgeleitete Proteine der potentiellen ORFs und ihre Analyse auf Erkennung eines realen Proteins in Geweben und Zelllinien.

4. Gewinnung von Antikörpern

5

Die Charakterisierung der erfindungsgemäß identifizierten Tumor-assoziierten Antigene erfolgt beispielsweise durch die Verwendung von Antikörpern. Ferner umfasst die Erfindung die diagnostische oder therapeutische Verwendung von Antikörpern. Dabei können Antikörper Proteine in nativem und/oder denaturierten Zustand erkennen (Anderson et al., *J. Immunol.* 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, *J. Immunol. Methods* 234: 107-116, 2000; Karyem et al., *Eur. J. Biochem.* 208: 1-8, 1992; Spiller et al., *J. Immunol. Methods* 224: 51-60, 1999).

Antiseren, die spezifische Antikörper enthalten, die an das Zielprotein spezifisch binden, können über verschiedene Standardverfahren hergestellt werden; vgl. beispielsweise „Monoclonal Antibodies: A Practical Approach“ von Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9, „Antibodies: A Laboratory Manual“ von Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142 und „Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO“ von Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447. Dabei ist auch möglich, affine und spezifische Antikörper zu generieren, die komplexe Membranproteine in ihrer nativen Form erkennen (Azorsa et al., *J. Immunol. Methods* 229: 35-48, 1999; Anderson et al., *J. Immunol.* 143: 1899-1904, 1989; Gardsvoll, *J. Immunol. Methods* 234: 107-116, 2000). Dies ist vor allem für die Herstellung von Antikörpern von Bedeutung, die therapeutisch eingesetzt werden sollen, aber auch für viele diagnostische Anwendungen. Dazu kann sowohl mit dem gesamten Protein als auch mit extrazellulären Teilsequenzen immunisiert werden.

Immunisierung und Gewinnung von polyklonalen Antikörpern

Eine Spezies (z.B. Kaninchen, Mäuse) wird durch eine erste Injektion des gewünschten Zielproteins immunisiert. Durch eine zweite oder dritte Immunisierung innerhalb eines definierten Zeitraums (ca. 2-4 Wochen nach der letzten Immunisierung) lässt sich die Immunantwort des Tieres gegen das Immunogen verstärken. Wiederum nach verschiedenen definierten Zeitabständen (1. Blutung nach 4 Wochen, anschließend alle 2-3 Wochen bis zu 5 Entnahmen) wird den Tieren Blut entnommen und Immunserum gewonnen. Die so entnommenen Immunseren enthalten polyklonale Antikörper, mit denen das Zielprotein im

Western blot, durch die Durchflusszytometrie, Immunfluoreszenz oder Immunhistochemie nachgewiesen und charakterisiert werden kann.

Die Immunisierung der Tiere erfolgt in der Regel über eines von vier gut etablierten
5 Verfahren, wobei auch andere Verfahren existieren. Immunisiert werden kann dabei mit für
das Zielprotein spezifischen Peptiden, dem gesamten Protein, mit extrazellulären
Teilsequenzen eines Proteins, das experimentell oder über Prädiktionsprogramme identifiziert
werden kann. Da die Prädiktionsprogramme nicht immer fehlerfrei arbeiten wird u.U. auch
mit zwei Domänen gearbeitet, die voneinander durch eine Transmembrandomäne getrennt
10 sind. Eine der beiden Domänen muss dann extrazellulär sein, was dann experimentell belegt
werden kann (siehe nachstehend).

(1) Im ersten Fall werden Peptide (Länge: 8-12 Aminosäuren) über *in vitro* Verfahren
synthetisiert (durch einen kommerziellen Service möglich) und diese Peptide zur
15 Immunisierung verwendet. In der Regel erfolgen 3 Immunisierungen (z.B. mit einer
Konzentration von 5-100 µg/Immunisierung). Die Durchführung der Immunisierung
kann auch als Service von Dienstleistern erfolgen.

(2) Alternativ kann die Immunisierung durch rekombinante Proteine erfolgen. Dazu wird
20 die klonierte DNA des Zielgens in einen Expressionsvektor kloniert und das
Zielprotein analog den Bedingungen des jeweiligen Herstellers (z.B. Roche
Diagnostics, Invitrogen, Clontech, Qiagen) z.B. zellfrei *in vitro*, in Bakterien (z.B. *E. coli*),
in Hefe (z.B. *S. pombe*), in Insektenzellen oder in Säugetierzellen synthetisiert.
Dabei ist auch die Synthese des Zielproteins mit Hilfe von viralen
25 Expressionssystemen möglich (z.B. Baculovirus, Vacciniavirus, Adenovirus). Nach
Synthese in einem der Systeme wird das Zielprotein aufgereinigt. Die Aufreinigung
erfolgt dabei in der Regel über chromatographische Verfahren. Dabei können auch
Proteine für die Immunisierung verwendet werden, die über einen molekularen Anker
als Hilfsmittel zur Reinigung verfügen (z.B. His-Tag, Qiagen; FLAG-Tag, Roche
30 Diagnostics; GST-Fusionsproteine). Eine Vielzahl von Protokollen befinden sich z.B.
in den „Current Protocols in Molecular Biology“, John Wiley & Sons Ltd., Wiley
InterScience. Nach Reinigung des Zielproteins erfolgt eine Immunisierung wie
vorstehend beschrieben.

(3) Falls eine Zelllinie zur Verfügung steht, die das gewünschte Protein endogen synthetisiert, kann auch diese Zelllinie direkt zur Herstellung des spezifischen Antiserums verwendet werden. Die Immunisierung erfolgt dabei in 1-3 Injektionen mit jeweils ca. $1-5 \times 10^7$ Zellen.

(4) Die Immunisierung kann auch durch Injektion von DNA (DNA-Immunisierung) erfolgen. Dazu wird das Zielgen zunächst in einen Expressionsvektor kloniert, so dass die Zielsequenz unter der Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors steht (z.B. CMV-Promotor). Anschließend wird DNA (z.B. 1-10 µg pro Injektion) als Immunogen mit einer „gene gun“ in stark durchblutete, kapillare Bereiche eines Organismus transferiert (z.B. Maus, Kaninchen). Die transferierte DNA wird von Zellen des Tieres aufgenommen, das Zielgen wird exprimiert und das Tier entwickelt schließlich eine Immunantwort gegen das Zielprotein (Jung et al., *Mol. Cells* 12: 41-49, 2001; Kasinrerk et al., *Hybrid Hybridomics* 21: 287-293, 2002).

Gewinnung monoklonaler Antikörper

Monoklonale Antikörper werden traditionell mit Hilfe der Hybridoma Technologie hergestellt (Technische Details: siehe „Monoclonal Antibodies: A Practical Approach“ von Philip Shepherd, Christopher Dean ISBN 0-19-963722-9; „Antibodies: A Laboratory Manual“ von Ed Harlow, David Lane ISBN: 0879693142, „Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol NO“ von Edward Harlow, David Lane, Ed Harlow ISBN: 0879695447). Als ein neues Verfahren wird auch die so genannte „SLAM“ Technologie eingesetzt. Hierbei werden B-Zellen aus Vollblut isoliert und die Zellen monoklonalisiert. Anschließend wird der Überstand der vereinzelter B-Zelle auf ihre Antikörperspezifität hin analysiert. Im Gegensatz zur Hybridomatechnologie wird anschließend die variable Region des Antikörpergens durch eine Einzelzell-PCR amplifiziert und in einen geeigneten Vektor kloniert. Auf diese Art und Weise wird die Gewinnung von monoklonalen Antikörpern beschleunigt (de Wildt et al. *J. Immunol. Methods* 207:61-67, 1997).

5. Validierung der Targets mit proteinchemischen Verfahren unter Verwendung von Antikörpern

Mit den Antikörpern, die wie vorstehend beschrieben herstellbar sind, lassen sich eine Reihe von wichtigen Aussagen zu dem Targetprotein treffen. Im Einzelnen sind die nachstehenden Analysen zur Validierung des Zielproteins sinnvoll:

5 Spezifität des Antikörpers

Um zu zeigen, dass ein Antikörper spezifisch nur an das gewünschte Zielprotein bindet, eignen sich am besten auf Zellkultur-basierende Tests mit anschließendem Western blot (verschiedene Variationen sind z.B. in „Current Protocols in Proteinchemistry“, John Wiley & Sons Ltd., Wiley InterScience, beschrieben). Für den Nachweis werden Zellen mit einer
10 cDNA für das Zielprotein transfiziert, die unter Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors steht (z.B. Cytomegalievirus-Promotor; CMV). Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut etabliert (z.B. Lemoine et al., *Methods Mol. Biol.* 75: 441-7, 1997). Alternativ können auch Zelllinien verwendet werden,
15 die das Zielgen endogen exprimieren (Nachweis über Zielgen-spezifische RT-PCR). Zur Kontrolle werden im Experiment im Idealfall homologe Gene mit transfiziert, um im folgenden Western blot die Spezifität des analysierten Antikörpers nachweisen zu können.

Im anschließenden Western blot werden Zellen aus Zellkultur oder Gewebeproben, die das
20 Zielprotein enthalten könnten, in einer 1%igen SDS Lösung lysiert und die Proteine dabei denaturiert. Die Lysate werden auf 8-15%igen denaturierenden Polyacrylamidgelen (enthalten 1% SDS) der Größe nach elektrophoretisch aufgetrennt (SDS-Polyacrylamid Gelelektrophorese, SDS-PAGE). Anschließend werden die Proteine durch eines von mehreren Blotting Verfahren (z.B. semi-dry Elektroblood; Biorad) auf eine spezifische
25 Membran transferiert (z.B. Nitrozellulose, Schleicher & Schüll). Auf dieser Membran kann das gewünschte Protein sichtbar gemacht werden. Dazu wird die Membran zunächst mit dem Antikörper, der das Zielprotein erkennt (Verdünnung ca. 1:20-1:200, je nach Spezifität des Antikörpers), für 60 Minuten inkubiert. Nach einem Waschschrift wird die Membran mit einem zweiten, mit einem Marker (z.B. Enzyme wie Peroxidase oder alkalische Phosphatase)
30 gekoppelten Antikörper inkubiert, der den ersten Antikörper erkennt. In einer Farb- oder chemilumineszenten Reaktion kann anschließend das Zielprotein auf der Membran sichtbar gemacht werden (z.B. ECL, Amersham Bioscience). Ein Antikörper mit einer hohen Spezifität für das Zielprotein sollte im Idealfall nur das gewünschte Protein selbst erkennen.

Lokalisation des Zielproteins

Zur Bestätigung der im *in silico* Ansatz identifizierten Membranlokalisation des Zielproteins werden verschiedene Verfahren verwendet. Ein wichtiges und gut etabliertes Verfahren unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Antikörper ist die Immunfluoreszenz (IF). Dazu werden Zellen etablierter Zelllinien benutzt, die entweder das Zielprotein synthetisieren (Nachweis der RNA in der RT-PCR oder des Proteins im Western blot) oder aber mit Plasmid-DNA transfiziert worden sind. Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut etabliert (z.B. Lemoine et al., *Methods Mol. Biol.* 75: 441-7, 1997). Das in die Zellen transfizierte Plasmid kann bei der Immunfluoreszenz das unmodifizierte Protein kodieren oder aber auch unterschiedliche Aminosäuremarker an das Zielprotein koppeln. Die wichtigsten Marker sind z.B. das fluoreszierende „green fluorescent protein“ (GFP) in seinen verschiedenen differentiell fluoreszierenden Formen, kurze Peptidsequenzen von 6-12 Aminosäuren, für die hoch affine und spezifische Antikörper zur Verfügung stehen, oder die kurze Aminosäuresequenz Cys-Cys-X-X-Cys-Cys, die über ihre Cysteine spezifische fluoreszierende Substanzen binden kann (Invitrogen). Zellen, die das Zielprotein synthetisieren, werden z.B. mit Paraformaldehyd oder Methanol fixiert. Anschließend können die Zellen bei Bedarf durch Inkubation mit Detergenzien (z.B. 0,2% Triton X-100) permeabilisiert werden. Anschließend werden die Zellen mit einem primären Antikörper inkubiert, der gegen das Zielprotein oder gegen einen der gekoppelten Marker gerichtet ist. Nach einem Waschschrift wird der Ansatz mit einem zweiten, mit einem fluoreszierenden Marker (z.B. Fluorescein, Texas Red, Dako) gekoppelten Antikörper inkubiert, der an den ersten Antikörper bindet. Anschließend werden die so markierten Zellen mit Glycerin überschichtet und mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops nach den Angaben des Herstellers analysiert. Spezifische Fluoreszenzemissionen werden dabei, abhängig von den eingesetzten Substanzen, durch spezifische Anregung erreicht. Die Analyse erlaubt in der Regel die sichere Lokalisation des Zielproteins, wobei zur Bestätigung der Antikörperqualität und des Zielproteins in Doppelfärbungen zusätzlich zum Zielprotein auch die gekoppelten Aminosäuremarker oder andere Markerproteine angefärbt werden, deren Lokalisation bereits in der Literatur beschrieben ist. Ein Sonderfall stellt das GFP und seine Derivate dar, die direkt angeregt werden können und selbst fluoreszieren. Die Membranpermeabilität, die durch den Einsatz von Detergenzien gesteuert werden kann, erlaubt in der Immunfluoreszenz die Demonstration, ob ein immunogenes Epitop innerhalb oder außerhalb der Zelle lokalisiert ist. Die Prädiktion der ausgewählten Proteine kann so experimentell untermauert werden.

Alternativ kann der Nachweis von extrazellulären Domänen mittels Durchflusszytometrie erfolgen. Dazu werden Zellen unter nicht permeabilisierenden Bedingungen (z.B. mit PBS/Na-Azid/2% FCS/ 5 mM EDTA) fixiert und im Durchflusszytometer nach Angaben des Herstellers analysiert. Nur extrazelluläre Epitope können bei diesem Verfahren von dem zu analysierenden Antikörper erkannt werden. Im Unterschied zu Immunfluoreszenz kann durch Verwendung von z.B. Propidiumiodid oder Trypanblau zwischen toten und lebenden Zellen unterschieden werden und damit falsch positive Ergebnisse vermieden werden.

Ein weiterer wichtiger Nachweis erfolgt durch die Immunhistochemie (IHC) an spezifischen Gewebeproben. Ziel dieses Verfahrens ist es, die Lokalisation eines Proteins in einem funktionell intakten Gewebeverband zu identifizieren. Die IHC dient im einzelnen dazu, um (1) die Menge an Zielprotein in Tumor- und Normalgeweben abschätzen zu können, (2) zu analysieren, wie viele Zellen in Tumor- und gesundem Gewebe das Zielgen synthetisieren, und (3) den Zelltyp in einem Gewebe (Tumor, gesunde Zellen) zu definieren, in dem das Zielprotein nachweisbar ist. Alternativ können die Proteinmengen eines Zielgens durch Gewebesimmunfluoreszenz mittels Digitalkamera und geeigneter Software (z.B. Tillvision, Till-photronics, Deutschland) quantifiziert werden. Die Technologie ist häufig publiziert worden, Details für Färbung und Mikroskopie sind daher z.B. „Diagnostic Immunohistochemistry“ von David J., MD Dabbs ISBN: 0443065667 oder in „Microscopy, Immunohistochemistry, and Antigen Retrieval Methods: For Light and Electron Microscopy“ ISBN: 0306467704 zu entnehmen. Zu beachten ist, dass aufgrund der Eigenschaften von Antikörpern unterschiedliche Protokolle verwendet werden müssen (nachstehend ist ein Beispiel beschrieben), um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu kommen.

In der Regel werden histologisch definierte Tumorgewebe und als Referenz vergleichbare gesunde Gewebe in der IHC eingesetzt. Als Positiv- und Negativkontrollen können dabei auch Zelllinien dienen, bei denen die Präsenz des Zielgens durch RT-PCR Analysen bekannt ist. Eine Hintergrundkontrolle ist immer mitzuführen.

Formalin-fixierte (ein anderes Fixierungsverfahren mit z.B. Methanol ist auch möglich) und in Paraffin eingebettete Gewebestücke mit einer Dicke von 4µm werden auf einem Glaträger aufgebracht und z.B. mit Xylol deparaffiniert. Die Proben werden mit TBS-T gewaschen und in Serum blockiert. Anschließend erfolgt die Inkubation mit dem ersten Antikörper (Verdünnung: 1:2 bis 1:2000) für 1-18 Stunden, wobei in der Regel affinitätsgereinigte

- Antikörper verwendet werden. Nach einem Waschschrift erfolgt eine ca. 30-60 minütige Inkubation mit einem zweiten Antikörper, der mit einer Alkalischen Phosphatase (alternativ: z.B. Peroxidase) gekoppelt und gegen den ersten Antikörper gerichtet ist. Anschließend erfolgt eine Farbreaktion unter Verwendung der Alkalischen Phosphatase (vgl. beispielsweise
- 5 Shi et al., *J. Histochem. Cytochem.* 39: 741-748, 1991; Shin et al., *Lab. Invest.* 64: 693-702, 1991). Zum Nachweis der Antikörper-Spezifität kann die Reaktion durch vorherige Zugabe des Immunogens kompetitiert werden.

Analyse von Proteinmodifikationen

- 10 Sekundäre Proteinmodifikationen wie zum Beispiel N- und O-Glykosylierungen oder Myristilierungen können die Zugänglichkeit von immunogenen Epitopen behindern oder sogar ganz verhindern und damit die Wirksamkeit von Antikörpertherapien in Frage stellen. Zudem konnte vielfach nachgewiesen werden, dass sich Art und Menge der sekundären
- 15 Modifikationen in Normal- und Tumorgewebe unterscheiden (z.B. Durand & Seta, 2000; Clin. Chem. 46: 795-805; Hakomori, 1996; Cancer Res. 56: 5309-18). Die Analyse dieser Modifikationen ist daher essentiell für den Therapieerfolg eines Antikörpers. Potentielle Bindestellen lassen sich durch spezifische Algorithmen präzisieren.

- Die Analyse von Proteinmodifikationen erfolgt in der Regel im Western blot (siehe
- 20 vorstehend). Vor allem Glykosylierungen, die in der Regel eine Größe von mehreren kDa haben, führen zu einer größeren Gesamtmasse des Zielproteins, die sich in der SDS-PAGE auftrennen lässt. Zum Nachweis von spezifischen O- und N-glycosidischen Bindungen werden Proteinlysate vor der Denaturierung durch SDS mit O- oder N- Glykosylasen inkubiert (nach Angaben des jeweiligen Herstellers, z.B. PNGase, Endoglykosidase F,
- 25 Endoglykosidase H, Roche Diagnostics). Anschließend erfolgt ein Western blot wie vorstehend beschrieben. Bei Verringerung der Größe eines Zielproteins kann so nach Inkubation mit einer Glykosidase eine spezifische Glykosylierung nachgewiesen und auf diesem Weg auch die Tumorspezifität einer Modifikation analysiert werden.

30 Funktionsanalyse des Zielgens

Die Funktion des Targetmoleküls kann entscheidend für seinen therapeutischen Nutzen sein, so dass funktionelle Analysen ein wichtiger Baustein bei der Charakterisierung von therapeutisch nutzbaren Molekülen sind. Die Funktionsanalyse kann entweder in Zellen in Zellkulturexperimenten oder aber in vivo mit Hilfe von Tiermodellen erfolgen. Dabei wird

das Gen des Zielmoleküls entweder durch Mutation ausgeschaltet („knockout“) oder aber die Zielsequenz in die Zelle bzw. den Organismus eingefügt („knockin“). Man kann so funktionelle Veränderungen im zellulären Kontext einerseits durch den Funktionsverlust des zu analysierenden Genes („loss of function“) analysieren. Im zweiten Fall lassen sich
5 Veränderungen analysieren, die durch die Ergänzung des analysierten Genes verursacht werden („gain of function“).

a. Funktionsanalyse in Zellen

Transfektion. Zur Analyse des „gain of function“ muss das Gen des Zielmoleküls in die Zelle
10 transferiert werden. Dazu werden Zellen mit einer DNA transfiziert, die die Synthese des Zielmoleküls erlauben. In der Regel steht das Gen des Zielmoleküls dabei unter Kontrolle eines starken eukaryontischen Promotors (z.B. Cytomegalievirus-Promotor; CMV). Zur Transfektion von Zelllinien mit DNA sind die verschiedensten Verfahren (z.B. Elektroporation, auf Liposomen basierende Transfektion, Kalziumphosphatpräzipitation) gut
15 etabliert (z.B. Lemoine et al., *Methods Mol. Biol.* 75: 441-7, 1997). Das Gen kann dabei entweder ohne genomische Integration transient oder aber mit genomischer Integration nach Selektion mit z.B. Neomycin stabil synthetisiert werden.

RNA interference (siRNA). Eine Expressionsinhibition des Zielgens, die unter Umständen
20 einen vollständigen Funktionsverlust des Zielmoleküls in Zellen induziert, kann durch die „RNA interference“ (siRNA) Technologie in Zellen erzeugt werden (Hannon, GJ. 2002. RNA interference. *Nature* 418: 244-51; Czauderna et al. 2003. *Nucl. Acid Res.* 31: 670-82). Dazu werden Zellen mit kurzen, ca. 20-25 Nukleotide langen, doppelsträngigen RNA Molekülen transfiziert, die für das Zielmolekül spezifisch sind. Ein enzymatischer Prozess führt
25 anschließend zum Abbau der spezifischen RNA des Zielgens und damit zu einer Funktionsinhibition des Zielproteins und ermöglicht damit die Analyse des Zielgens.

Zelllinien, die mittels Transfektion oder siRNA modifiziert wurden, können anschließend auf unterschiedliche Art und Weise analysiert werden. Nachstehend sind die geläufigsten
30 Beispiele aufgeführt.

1. Proliferation und Zellzyklusverhalten

Eine Vielzahl von Verfahren sind zur Analyse der Zellproliferation etabliert und werden von verschiedenen Unternehmen kommerziell angeboten (z.B. Roche Diagnostics, Invitrogen,

Details zu den Testverfahren sind in den zahlreichen Applikationsprotokollen beschrieben). Die Zellzahl in Zellkulturexperimenten lässt sich durch einfaches Auszählen oder durch kolometrische Tests ermitteln, die die metabolische Aktivität der Zellen messen (z.B. wst-1, Roche Diagnostics). Metabolische Testverfahren messen indirekt über enzymatische Marker die Zellzahl in einem Experiment. Direkt kann die Zellproliferation durch Analyse der DNA Syntheserate z.B. durch Zugabe von Bromdesoxyuridin (BrdU) gemessen werden, der Nachweis des integrierten BrdU erfolgt über spezifische Antikörper kolometrisch.

2. Apoptose und Zytotoxizität

Eine große Anzahl von Testsystemen zum Nachweis von zellulärer Apoptose und von Zytotoxizität sind verfügbar. Ein entscheidendes Charakteristikum ist die spezifische, enzymabhängige Fragmentierung der genomischen DNA, die irreversibel ist und sicher zum Tod der Zelle führt. Verfahren zum Nachweis dieser spezifischen DNA Fragmente sind kommerziell erhältlich. Als zusätzliches Verfahren steht der „FUNEL assay“ zur Verfügung, der DNA Einzelstrangbrüche auch in Gewebeschnitten nachweisen kann. Zytotoxizität wird vor allem über eine veränderte Zellpermeabilität nachgewiesen, die als Marker für den Vitalitätszustand von Zellen dient. Dazu werden entweder im Zellkulturüberstand Marker analysiert, die normalerweise intrazellulär zu finden sind. Alternativ kann auch die Aufnahmefähigkeit von Farbmakern analysiert werden, die von intakten Zellen nicht aufgenommen werden. Die bekanntesten Beispiele für Farbmakern sind Trypanblau und Propidiumiodid, ein üblicher intrazellulärer Marker ist die Laktatdehydrogenase, die im Überstand enzymatisch nachgewiesen werden kann. Unterschiedliche Testsysteme stehen von verschiedenen kommerziellen Anbietern (z.B. Roche Diagnostics, Invitrogene) zur Verfügung.

3. Migrationsassay

Die Fähigkeit von Zellen zur Migration wird in einem spezifischen Migrationstest vorzugsweise mit Hilfe einer Boyden Kammer (Corning Costar) analysiert (Cinamon G., Alon R. J. Immunol. Methods. 2003 Feb; 273(1-2):53-62; Stockton et al. 2001. Mol. Biol. Cell. 12: 1937-56). Dazu werden Zellen auf einem Filter mit spezifischer Porengröße kultiviert. Zellen, die migrieren können, sind in der Lage, durch diesen Filter in ein weiteres darunter liegendes Kulturgefäß zu wandern. Eine anschließende mikroskopische Analyse erlaubt dann die Bestimmung eines möglicherweise veränderten Migrationsverhaltens, dass durch den „gain of function“ bzw. „loss of function“ des Zielmoleküls induziert wurde.

b. Funktionsanalyse in Tiermodellen

Alternativ zu Zellkulturexperimenten bieten sich zur Analyse der Zielgenfunktion aufwendige in vivo Experimente in Tiermodellen an. Diese Modelle haben im Vergleich zu den zellbasierenden Verfahren den Vorteil, dass sie Fehlentwicklungen bzw. Krankheiten nachweisen können, die erst im Kontext des gesamten Organismus nachweisbar sind. Eine Vielzahl von Modellen für humane Erkrankungen sind inzwischen verfügbar (Abate-Shen & Shen. 2002. Trends in Genetics S1-5; Matsusue et. al. 2003. J. Clin. Invest. 111:737-47). Verschiedene Tiermodelle wie zum Beispiel Hefe, Nematoden oder Zebrafische sind inzwischen intensiv charakterisiert worden. Bevorzugte Modelle sind aber im Vergleich zu anderen Spezies mammale Tiermodelle wie zum Beispiel die Maus (*Mus musculus*), weil sie die biologischen Prozesse im humanen Kontext am besten abbilden können. Für Mäuse sind in den letzten Jahren sowohl transgene Verfahren etabliert worden, die neue Gene in das Mausgenom integrieren („gain of function“; Jegstrup I. et al. 2003. Lab Anim. 2003 Jan.;37(1):1-9). Alternativ werden durch andere methodische Ansätze Gene im Mausgenom ausgeschaltet und so ein Funktionsverlust eines gewünschten Gens induziert (knockout Modelle, „loss of function“; Zambrowicz BP & Sands AT. 2003. Nat. Rev. Drug Discov. 2003 Jan;2(1):38-51; Niwa H. 2001. Cell Struct. Funct. 2001 Jun;26(3):137-48.); technische Details sind vielfältig publiziert.

Nach Generierung der Mausmodelle können Veränderungen, die durch das Transgen bzw. durch den Funktionsverlust eines Gens induziert wurden, im Kontext des Gesamtorganismus analysiert werden (Balling R, 2001. Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. 2:463-92). So sind zum Beispiel Verhaltenstests genauso wie biochemische Untersuchungen etablierter Blutparameter möglich. Histologische Analysen, Immunhistochemie oder die Elektronenmikroskopie ermöglichen die Charakterisierung von Veränderungen auf zellulärer Ebene. Das spezifische Expressionsmuster eines Genes kann durch eine in situ Hybridisierung nachgewiesen werden (Peters T. et. al. 2003. Hum. Mol. Genet 12: 2109-20).

30 **Beispiel 3: Identifizierung der SEQ ID NO: 1/2 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Die SEQ ID NO: 1 (Nukleinsäuresequenz) wird von einem neuen Gen auf Chromosom 6 (6q26-27) kodiert und repräsentiert die abgeleitete Proteinsequenz (SEQ ID NO: 2). Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlocus ist SEQ ID NO: 267 die für die abgeleitete

Proteinsequenz SEQ ID NO: 268 kodiert. Beide Proteinsequenzen zeigen keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 3 und 4) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Das Transkript ließ sich in keiner der analysierten Normalgewebe nachweisen. Überraschend detektierten wir ganz spezifisch substantielle Mengen dieses Transkripts in fast allen untersuchten Melanomproben, obwohl das Gen in normaler Haut als Ursprungsgewebe nicht exprimiert ist (Abb. 1). Durch eine konventionelle RT-PCR wurde die Selektivität dieses Markers für Melanome bestätigt (Abb. 2). Überraschend amplifizierten wir dabei zwei Fragmente, die genspezifische Varianten (wahrscheinlich SEQ ID NO: 1 und SEQ ID NO: 267) widerspiegeln.

Wir zeigen damit, dass dieses Gen ein absolut spezifischer Marker für Melanomzellen ist und durch sein fehlen in jedem untersuchten Normalgewebe für zielgerichtete Therapie- und Diagnostik Ansätze als Biomarker geeignet ist.

Insbesondere extrazelluläre Anteile von SEQ ID NO: 2 bzw. 268 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies betrifft u.a. folgende Epitope: Aminosäuren 1-50, bezogen auf die SEQ ID NO: 2; Aminosäuren 1-12, bezogen auf die SEQ ID NO: 268, Aminosäuren 70-88 bezogen auf die SEQ ID NO: 2, Aminosäuren 33-129 bezogen auf die SEQ ID NO: 268, sowie SEQ ID NO: 281.

Erfindungsgemäß sind therapeutisch auch andere zielorientierte Ansätze wie Vakzine und Therapien mit „small compounds“ denkbar, die nur dieses Gen als Zielstruktur haben und somit keine gesunden Zellen betreffen. Auch diagnostisch kann dieses Gen aufgrund seiner Selektivität für Tumorzellen genutzt werden.

Beispiel 4: Identifizierung der SEQ ID NO: 5/6 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Die SEQ ID NO: 5 (Nukleinsäuresequenz) wird von einem neuen Gen auf Chromosom 11 (11q12.1) kodiert und repräsentiert die abgeleitete Proteinsequenz (SEQ ID NO: 6). Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlokus ist SEQ ID NO: 269 die für die abgeleitete Proteinsequenz SEQ ID NO: 270 kodiert. Beide Proteinsequenzen zeigen keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer genspezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 7 und 8) die Menge der genspezifischen Transkript in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (jeweils Pool von Proben) untersucht. Spezifische RNA

detektierten wir mit Ausnahme von Testis gar nicht oder aber nur in geringen Mengen in den von uns untersuchten gesunden Geweben (Abb. 3; A quantitative RT-PCR; B Gelbild). Der Locus exprimiert demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit ein keimzellspezifisches Genprodukt. Allerdings ist das Gen in vielen Tumorproben aktiviert, spezifische RNA war in

5 substantiellen Mengen nachweisbar (Abb.3). Die höchste Prävalenz und Expressionshöhe fanden wir in Nierenzelltumoren. Aber auch in Magen-, Pankreas-, HNO- und Lungentumoren waren spezifische Transkripte nachweisbar (Abb. 4; A quantitative RT-PCR; B Gelbild). Auch wiederholte Untersuchungen der korrespondierenden Normalgewebe waren

10 gen-spezifische Transkripte nicht detektierbar. Um die Expression von diesem Genlokus zusätzlich zu belegen wurde zusätzlich ein Northern blot durchgeführt. Dazu wurde eine Sonde in einer spezifischen PCR der Primer SEQ ID NO: 7 und 8 unter Einbau von Digoxigenin-dUTP (Roche Diagnostics) nach Angaben des Herstellers hergestellt. Die Sonde wurde anschließend mit 2 µg (Abb. 5, Spur 1) bzw. 1 µg (Abb. 5, Spur 2) Gesamt-RNA aus

15 Testisgewebe hybridisiert und das Digoxigenin der Sonde anschließend in einer spezifischen Farbreaktion nachgewiesen. Ein ca. 3,1 kB großes, Gen-spezifisches Fragment konnte in dem Experiment nachgewiesen werden (Abb. 5), und bestätigte somit zusätzlich die Expression dieses Locus.

Der Genlokus ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben fast ausschließlich in den Keinzellen der Testis exprimiert sind. In

20 Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

25

Zur Herstellung von Antikörpern können die Peptide gemäß SEQ ID NO: 282 und 283 genutzt werden. Insbesondere die extrazellulären Domänen der SEQ ID NO: 6 bzw. SEQ ID NO: 270 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

30

Beispiel 5: Identifizierung von LOC203413 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen bzw. Protein des Genlokus LOC203413 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 9; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 10) ist ein bisher nicht charakterisiertes Gen auf dem X-

Chromosom (Xq24). Es hat außer einer Transmembrandomäne keine weiteren funktionellen Motive und keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC203413-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 11 und 12) die Menge des Transkripts in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben) untersucht (Abb. 6; A: quantitative Auswertung, B: Bild nach gelelektrophoretischer Auftrennung). LOC203413-spezifische RNA lässt sich mit Ausnahme von Testis in keinem der von uns untersuchten gesunden Gewebe nachweisen. LOC203413 ist demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit ein keimzellspezifisches Genprodukt. Wie Abb. 6 zeigt, waren LOC203413-spezifische Transkripte in Magen-, Pankreas-, Ösophagus-, Mamma-, Ovarial- und Prostatakarzinomen nachweisbar, insbesondere in Magen- und Mammakarzinomen war eine hohe Expression zu beobachten. Um die Analyse zu vertiefen wurden zusätzlich gesunde Magenproben sowie Magenkarzinomproben in einer quantitativen RT-PCR charakterisiert (Abb. 7A). In 70% der Karzinome war LOC203413 exprimiert, wogegen in keiner der gesunden Magenproben eine signifikante Expression nachweisbar war. Auch die Zelllinie MKN45, deren Ursprung ein Magenkarzinom ist, exprimiert LOC203413. Zusätzlich konnte eine spezifische Expression in 2/3 der untersuchten Pankreastumoren und in 40% der Leberkarzinome nachgewiesen werden (Abb. 7B).

LOC203413 ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC203413 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. So sind die Aminosäuren 22-113 (SEQ ID NO: 284) als Epitope interessant. In der Sequenz sind bezogen auf die SEQ ID NO: 10 an den Aminosäureposition 34 und 83 konservierte N-Glycosylierungsmotive lokalisiert, die sich unter Umständen besonders für die Herstellung von tumorspezifischen Antikörpern eignen. Zur Herstellung von LOC203413-spezifischen Antikörpern wurden die unter SEQ ID NO: 285 und 286 aufgeführten Peptide verwendet.

Erfindungsgemäß sind therapeutisch auch andere zielorientierte Ansätze wie Vakzine und Therapien mit „small compounds“ denkbar, die nur dieses Gen als Zielstruktur haben und somit keine gesunden Zellen betreffen. Auch diagnostisch kann dieses Gen aufgrund seiner Selektivität für Tumorzellen genutzt werden.

5

Beispiel 6: Identifizierung von LOC90625 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen LOC90625 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 13) ist ein bisher nicht charakterisiertes Gen auf Chromosom 21 (21q22.3). Es kodiert für ein Protein
10 (Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 14) mit einer Transmembrandomäne aber ansonsten keinerlei Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC90625-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 15 und 16) die Menge an genspezifischen Transkripten in
15 gesunden Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben) untersucht (Abb. 8). LOC90625 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in der Testis nachweisbar. Gering oder gar nicht nachweisbar war die LOC90625-spezifische Expression in allen anderen analysierten
20 gesunden Geweben (Abb. 8). Überraschenderweise detektierten wir LOC90625-spezifische Überexpression in einigen Tumortypen. Insbesondere in Prostata-, Ösophagus- und Pankreaskarzinomen war LOC90625 im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Gewebeproben stark überexprimiert (Abb. 8 und 9A)

LOC90625 ist ein selektiv exprimiertes Antigen, das offensichtlich in proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Es ist somit eine selektive Überexpression in Tumoren zu beobachten, die therapeutisch nutzbar ist.

25 Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC90625 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies können z.B. 1-19 (SEQ ID NO: 287 oder aber die Aminosäuren 40-160 (SEQ ID NO: 288) sein. Zur Herstellung von LOC203413-spezifischen Antikörpern wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 289 und 290 verwendet.

30

Beispiel 7: Identifizierung des Proteins FAM26A als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen FAM26A (SEQ ID NO: 17; NM_182494), das auf Chromosom 10 (10q24) lokalisiert ist, kodiert das Genprodukt der SEQ ID NO: 18 (NP_872300). FAM26A besitzt

mehrere Transmembran-Domänen, an Aminosäureposition 142 ist ein Motiv für eine N-Glykosylierung lokalisiert. Die abgeleitete Proteinsequenz zeigt eine entfernte Homologie zu der PMP/Claudin Familie.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer FAM26A-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 19 und 20) die Menge der genspezifischen Transkripte in
5 gesundem Gewebe und in Tumorproben untersucht (Abb. 10). Überraschend konnten wir die Überexpression von FAM26A in verschiedenen Tumoren nachweisen. Insbesondere in Ovarial-, Magen-, Ösophagus-, Pankreas- und Lebertumoren war FAM26A im Vergleich zum dazugehörenden gesunden Gewebe deutlich stärker exprimiert. Die selektiv hohe Expression
10 von FAM26A in verschiedenen Tumorgeweben kann erfindungsgemäß für molekulare diagnostische Verfahren wie z.B. RT-PCR zum Nachweis von Tumorzellen in Gewebebiopsien genutzt werden.

Um die Expressionsdaten weiter zu verifizieren wurden FAM26A-spezifische Antikörper durch Immunisierung von Tieren hergestellt. Zur Herstellung von polyklonalen Antikörpern
15 wurden die unter SEQ ID NO: 291 und 292 aufgeführten Peptide verwendet. Die Spezifität der Antikörper wurde durch Western blot-Analyse nachgewiesen (Abb. 11A: SEQ ID NO: 291; B: SEQ ID NO: 292). Dazu wurden COS-Zellen mit einem FAM26-Fragmentkodierenden Plasmidkonstrukt transfiziert. Der Western blot zeigte mit beiden Antikörpern ein spezifisches Signal, das in den jeweiligen Kontrollen nicht nachweisbar war (Abb. 11).
20 Wir wiesen mit einem SEQ ID NO: 292-spezifischen Antikörper FAM26A auch in verschiedenen Zervix-, Ovarial- und Pankreastumoren nach (Abb. 12), wie auch mit einem SEQ ID NO: 291-spezifischen Antikörper in den Zelllinien SW480, EFO 27 und SNU 16, die jeweils RT-PCR positiv waren (Abb. 13A). Dabei fanden wir neben einer ca. 50 kDa großen spezifischen Bande auch eine schwächere bei ca. 40 kDa. Letztere entspricht etwa der
25 erwarteten Größe. Das Hauptfragment bei 50 kDa repräsentiert ein posttranslational modifiziertes Protein. Das endogene FAM26A Protein wurde außerdem in SW480-Zellen mittels Immunfluoreszenz unter Verwendung eines SEQ ID NO: 292-spezifischen Antikörpers nachgewiesen. Die Analyse zeigt eine Lokalisation in der Plasmamembran (Abb. 13B). Um die Lokalisation von FAM26A in einem Gewebeverband zu analysieren, wurden
30 gesunde Testisproben immunhistologisch charakterisiert. In der Testis konnte das FAM26A-Protein spezifisch in der Membran von Spermatozyten nachgewiesen werden, eine Membranlokalisation von FAM26A erscheint aufgrund der Ergebnisse wahrscheinlich (Abb. 14). Dies konnte auch in Tumorproben bestätigt werden (Abb. 15).

Insbesondere die extrazellulären Domänen von FAM26A können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Dies sind bezogen auf die SEQ ID NO: 17 die Aminosäuren 38-48 (SEQ ID NO: 293) sowie die Aminosäuren 129-181 (SEQ ID NO: 294). Alternativ können auch die C-terminalen Aminosäuren 199-334 (SEQ ID NO: 295) bevorzugte Epitope für die Herstellung von Antikörpern für diagnostische oder therapeutische Zwecke sein. Zusätzlich kann das N-Glykosylierungsmotiv an Position 142 ein interessanter Angriffspunkt für therapeutische Antikörper sein.

Beispiel 8: Identifizierung von SEMA5B als diagnostisches und therapeutisches Krebs-

10 Target

Das Gen Semaphorin 5B (SEMA5B; SEQ ID NO: 21), das das Protein der SEQ ID NO: 22 kodiert, ist auf Chromosom 3 (3q21.1) lokalisiert. SEMA5B ist ein Typ-I-Transmembranprotein und gehört zur Familie der Semaphorine.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer SEMA5B-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 23 und 24) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben) untersucht (Abb. 16). Wir fanden SEMA5B in gesundem Gewebe sehr selektiv auf Testis und Haut beschränkt. Gering oder gar nicht nachweisbar war die SEMA5B-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 16).
Überraschend fanden wir dagegen in einigen Tumortypen, insbesondere in Nierenkarzinomen und Brusttumoren, eine SEMA5B-spezifische Überexpression (Abb. 17A und B) im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Geweben.

Die selektive Überexpression in Tumoren ist therapeutisch nutzbar.

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von SEMA5B (As 20-1035; SEQ ID NO: 296) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden. SEMA5B ist ein Typ-I-Transmembrandomänenprotein (TM As 1035-1057), dessen C-Terminus im Inneren der Zelle lokalisiert ist (As 1058-1151). Zur Herstellung SEMA5B-spezifischer Antikörper wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 297 und 298 verwendet.

30 Beispiel 9: Identifizierung von GJB5 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Protein GJB5 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 25; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 26) ist ein Mitglied der Connexin-Familie. Das Gen besteht aus zwei Exons und liegt auf Chromosom 1 (1p35.1). Die abgeleitete Aminosäuresequenz kodiert für ein Protein mit 273

- Aminosäuren. Connexine haben eine wichtige Funktion bei Zell-Zell-Kontakten über sogenannte „Gap Junctions“, die dem Austausch von kleinen cytoplasmatischen Molekülen, Ionen und Sekundärtransmittern dienen und somit die Kommunikation zwischen individuellen Zellen ermöglichen. Gap Junctions bestehen aus mehreren
- 5 Connexinuntereinheiten, die einen Membrankanal ausbilden. Bisher wurden 11 verschiedene Mitglieder der Connexine beschrieben, die alle in einem Gencluster auf Chromosom 1 lokalisiert sind (Richard, G.; *Nature Genet.* 20: 366-369, 1998). GJB5 hat vier Transmembrandomänen, der N- und C-Terminus des Proteins sind im Innern der Zelle lokalisiert.
- 10 Erfindungsgemäß wurde nach Etablierung einer GJB5-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 27, 28) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. angegeben). Unsere Untersuchungen zeigen eine differentielle Verteilung der Expression in Normalgeweben. GJB5 Transkripte fanden wir fast ausschließlich im Ösophagus und in der
- 15 Haut exprimiert, in allen anderen analysierten Geweben ist eine Transkription sehr schwach oder nicht nachweisbar (Abb. 18). In Ösophagus-, Kolon-, Magen-, und Pankreaskarzinomen konnte eine sehr starke tumorspezifische Überexpression beobachtet werden (Abb.18). Dies konnte durch die Analyse von Einzelproben der vier Karzinome bestätigt werden (Abb.19 A-D). Zusätzlich lässt sich das GJB5-spezifische Transkript in den etablierten Zelllinien LoVo,
- 20 MKN45 und NCI-N87 deutlich nachweisen (Abb.19 A-D).
- Insbesondere die extrazellulären Domänen von GJB5 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden. Bezogen auf die SEQ ID NO: 26 sind die Aminosäuren 41-75 (SEQ ID NO: 299) sowie der Bereich zwischen den Aminosäuren 150 und 187 (SEQ ID NO: 300) extrazellulär lokalisiert. Zur Herstellung von
- 25 GJB5-spezifischen Antikörpern wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 301 und 302 verwendet.

Beispiel 10: Identifizierung von KLK5 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

- 30 Das Gen KLK5 (SEQ ID NO: 29) und sein Translationsprodukt (SEQ ID NO: 30) ist ein Mitglied der Kallikrein Familie, einer Gruppe von Serinproteasen mit unterschiedlichsten physiologischen Funktionen. Das Gen liegt auf Chromosom 19 (19q13.3-13.4) und kodiert für eine Serinprotease. KLK5 wird als Proform synthetisiert und im Stratum Corneum durch Proteolyse aktiviert (Brattsand, M et al; *J. Biol. Chem.* 274: 1999). Die aktive Protease (As

67-293) wird sekretiert und ist im Prozess der Hautabschilferung beteiligt. Das Propeptid (As 30-67) verbleibt über die Transmembrandomäne (As 1-29) an der Zelloberfläche gebunden (Ekholm, E et al; *Jour Investigative Dermatol*, 114; 2000).

Erfindungsgemäß wurde nach Etablierung einer KLK5-spezifischen quantitativen RT-PCR
5 (Primerpaar SEQ ID NO: 31, 32) die Verteilung von KLK5-spezifischen Transkripten in
gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 20). In den meisten
Normalgeweben ist KLK5 sehr gering bis gar nicht exprimiert, eine moderate Expression von
KLK5 fanden wir lediglich in Testis, Ösophagus, Haut und Prostata. Eine signifikante
Überexpression von KLK5 im Vergleich zu den entsprechenden normalen Herkunftsgeweben
10 detektierten wir in Ösophaguskarzinomen, Zervix- sowie in HNO-Tumoren (Abb. 20, 21).
Eine deutliche schwächere, aber nachweisbare KLK5-spezifische Expression konnte zudem in
einigen Tumoren anderer Gewebe nachgewiesen werden (z.B. in Magen- und
Pankreaskarzinomen).

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von KLK5 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur
15 von therapeutischen Antikörpern genutzt werden (SEQ ID NO: 303). Besonders geeignet ist
hierfür der Bereich des Propeptids (Aminosäure 30 bis 67). Zur Herstellung von KLK5-
spezifischen Antikörpern wurden das unter SEQ ID NO: 304 aufgeführte Peptid verwendet.

20 **Beispiel 11: Identifizierung von LOC352765 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Der Genlokus LOC352765 ist auf Chromosom 9 (9q34.12) lokalisiert. Das Gen (SEQ ID NO:
33) kodiert das Genprodukt der SEQ ID NO: 34. Das LOC352765-Protein besitzt eine
Transmembrandomäne am N-Terminus. Das hypothetische Protein zeigt keine Homologien
zu bereits bekannten Proteinen.

25 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC352765-spezifischen quantitativen
RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 35 und 36) die Menge an genspezifischen Transkripten in
gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 22).
LOC352765 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte fanden
wir lediglich in der Testis, der Haut und der Blase nachweisbar. Dagegen konnte in einigen
30 Tumortypen eine LOC352765-spezifische Überexpression nachgewiesen werden.
Insbesondere in Brusttumoren lag die Expression über der des am stärksten exprimierenden
Normalgewebes. Auch in Kolon- und Ovarialkarzinomen und in HNO-Tumoren fanden wir
LOC352765 deutlich überexprimiert (Abb. 22, 23).

LOC352765 ist aufgrund seiner selektiven Überexpression in Tumoren therapeutisch nutzbar.

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC352765 (Aminosäuren 44-211, SEQ ID NO:34) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern und anderen zielgerichteten Therapieformen genutzt werden. Zur Herstellung von spezifischen Antikörpern wurde die Peptide gemäß SEQ ID NO: 305 und 306 verwendet.

5

Beispiel 12: Identifizierung von SVCT1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen SVCT1 (SEQ ID NO: 37) ist auf Chromosom 7 (7q33) lokalisiert und kodiert für das Genprodukt der SEQ ID NO: 38. Das SVCT1 Protein hat vier Transmembrandomänen und zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer SVCT1-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 39 und 40) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 24). SVCT1 ist in gesundem Gewebe selektiv auf Niere, Testis, Thymus und Brustdrüse beschränkt. Überraschend konnte dagegen in einigen Tumortypen eine SVCT1-spezifische Überexpression nachgewiesen werden. Insbesondere in Nieren-, Ösophagus- und Pankreaskarzinomen und in HNO-Tumoren ist SVCT1 stark überexprimiert (Abb. 24, 25) und zwar nicht nur im Vergleich zum entsprechenden gesunden Herkunftsgewebe, sondern auch im Bezug auf das am stärksten exprimierende Normalgewebe überhaupt.

SVCT1 ist aufgrund seiner selektiven Überexpression in Tumoren therapeutisch nutzbar. Insbesondere die extrazellulären Domänen von SVCT1 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern oder für andere zielgerichtete Therapieformen genutzt werden. Zur Herstellung spezifischer Antikörper wurden die Peptide gemäß SEQ ID NO: 307 und 308 verwendet.

25

Beispiel 13: Identifizierung von LOC199953 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen bzw. Protein des Genlokus LOC199953 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 41; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 42) ist auf Chromosom 1 (1q36.22) lokalisiert. Das Protein besitzt mehrere Transmembrandomänen. Alternative offene Leserahmen dieses Genlokus stellen die SEQ ID NO: 271 mit ihrem Genprodukt SEQ ID NO: 272 und die SEQ ID NO: 273 mit dem dazugehörigen Genprodukt SEQ ID NO: 274 dar. Darüber hinaus zeigt das hypothetische Protein keine weiteren Homologien zu bereits bekannten Proteindomänen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC199953-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 43 und 44) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC199953 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren überexprimiert. Insbesondere konnte in HNO- und Nierenkarzinomen (Abb. 26) in ca. 50% der Tumorproben eine Überexpression im Vergleich zu Normalgeweben identifiziert werden.

Die extrazellulären Domänen von LOC199953 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

10 **Beispiel 14: Identifizierung von TMEM31 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Das Gen TMEM31 (SEQ ID NO: 45) des Genlokus LOC203562 ist auf Chromosom X (Xq22.2) lokalisiert. Das Gen kodiert für das Protein der SEQ ID NO: 46. Das Protein hat zwei Transmembrandomänen und zeigt sonst keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer TMEM31-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 47 und 48) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. TMEM31 ist in gesunden Geweben sehr selektiv vor allem auf Testis beschränkt (Abb. 27). Überraschenderweise fanden wir auch Expression in einigen Tumortypen, während in den korrespondierenden Normalgeweben keine Expression feststellbar war. Dies sind insbesondere Nieren-, Kolon-, Magen-, Brust-, Leber-, Lungen- und HNO-Karzinome (Abb. 27, 28).

TMEM31 ist somit ein typischer Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT. 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

Die extrazellulären Domänen von TMEM31 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 15: Identifizierung von FLJ25132 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen/Protein FLJ25132 (Nukleinsäuresequenz: SEQ ID NO: 49; Aminosäuresequenz: SEQ ID NO: 50) ist auf Chromosom 17 (17q25.3) lokalisiert. FLJ25132 besitzt eine Transmembrandomäne, sonst zeigen sich keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen. Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer FLJ25132-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 51 und 52) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. FLJ25132 ist in den von uns untersuchten Karzinomproben im Vergleich zum gesunden Gewebe teilweise überexprimiert (Abb. 29). Insbesondere in Ovarial- und in Prostatakarzinomen konnte eine deutliche Überexpression von FLJ25132 nachgewiesen werden.

Die extrazellulären Domänen von FLJ25132 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 16: Identifizierung von LOC143724, LOC284263, LOC283435 und LOC349260 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Targets

Die Genloci (mit den entsprechend kodierten Genen und Genprodukten) LOC143724, LOC284263, LOC283435 und LOC349260 sind aufgrund ihres ähnlichen Profils zusammengefasst.

Das im Genlokus LOC143724 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 53 auf Chromosom 11 (11q13.1) kodiert als Genprodukt die SEQ ID NO: 54. Ein alternatives offenes Leseraster dieses Genlokus ist durch die SEQ ID NO: 275 mit ihrem Genprodukt SEQ ID NO: 276 repräsentiert und stellt entweder ein eigenständiges Transkript oder eine Spleissvariante von SEQ ID NO: 53 dar. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 55 und 56 verwendet.

Das im Genlokus LOC284263 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 89 auf Chromosom 18 (18q21.1) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 90. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 91 und 92 verwendet.

Das im Genlokus LOC283435 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 117 auf Chromosom 12 (12q24.32) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 118. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 119 und 120 verwendet.

Das im Genlokus LOC349260 enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 121 auf Chromosom 9 (9q11.2) kodiert das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 122. Für die genspezifische Amplifikation des Gens wurden die Primer gemäß SEQ ID NO: 123 und 124 verwendet.

Alle Proteine besitzen Transmembrandomänen und zeigen zusätzlich keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung von spezifischen quantitativen RT-PCR-Analysen die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in
5 Karzinomproben untersucht. Alle vier Gene lassen sich mit Ausnahme von Testis in keinem der von uns untersuchten gesunden Gewebe nachweisen. Die Gene sind demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit keimzellspezifisch. Überraschenderweise findet man aber signifikante Expression in verschiedenen Tumorproben.

Die vier Gene sind somit typische Vertreter der Klasse der sog. Cancer/Testis-Antigene, die
10 in Normalgeweben ausschließlich in den Keimzellen der Testis exprimiert sind. In Tumoren jedoch werden Cancer/Testis-Antigene häufig eingeschaltet, obwohl sie in den zugrunde liegenden somatischen Normalgewebszellen nicht exprimiert werden. Mehrere Mitglieder dieser funktionell und strukturell heterogenen Klasse werden aufgrund ihrer attraktiven selektiven Gewebsverteilung bereits für spezifische immuntherapeutischen Ansätze bei
15 Krebserkrankungen in Phase I/II Studien getestet (z.B. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT, 2002. Immunol Rev. 2002 Oct; 188: 22-32).

Die extrazellulären Domänen der vier Gene können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von Antikörpern genutzt werden.

20 **Beispiel 17: Identifizierung der Sequenz gemäß SEQ ID NO: 57 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Die Sequenz gemäß SEQ ID NO: 57 ist von einem Gen auf Chromosom 1 (1p21.3) abgeleitet und kodiert die Proteinsequenz gemäß SEQ ID NO: 58. Ein alternatives Transkript des Genlokus ist durch die SEQ ID NO: 277 mit seinem Genprodukt SEQ ID NO: 278
25 repräsentiert. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 59 und 60) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Die SEQ ID NO: 57 ist in den von uns
30 untersuchten gesunden Geweben selektiv exprimiert (Abb. 30). Spezifische Transkripte waren in fast allen analysierten Tumortypen nachweisbar und insbesondere in Leber-, HNO- und Nierentumoren überexprimiert. Dies konnte bei der Analyse einzelner Tumorproben im Vergleich zu gesunden Gewebeproben bestätigt werden (Abb. 31).

Die extrazellulären Domänen der Sequenz gemäß SEQ ID NO: 58 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden, insbesondere die Aminosäuren 20-38 und 90-133 sind extrazellulär lokalisiert.

5 **Beispiel 18: Identifizierung von LOC119395 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Das im Genlokus LOC119395 auf Chromosom 17 (17q25.3) enthaltene Gen mit der SEQ ID NO: 61 kodiert ein Genprodukt mit der SEQ ID NO: 62. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

- 10 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC119395-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 63 und 64) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 32). LOC119395 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben sehr selektiv exprimiert und nur in wenigen Geweben nachweisbar (Abb. 32). Dagegen waren LOC119395-spezifische Transkripte in fast allen
- 15 analysierten Tumortypen nachweisbar. Insbesondere in Magen-, Ovarial- und Prostatakarzinomen war eine zum Teil deutliche tumorselektive Überexpression von LOC119395 zu beobachten. Dies konnte bei der Analyse einzelner Tumorproben im Vergleich zu gesunden Gewebeproben bestätigt werden (Abb. 33). Im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe war eine Überexpression von LOC119395 in
- 20 Mammakarzinomen und Ösophagustumoren nachzuweisen. Eine tumorselektive Expression konnte in Kolon- und in Magenkarzinomen identifiziert werden (Abb. 33).

Die extrazelluläre Domäne von LOC119395 (Aminosäuren 44-129) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

25 **Beispiel 19: Identifizierung von LOC121838 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Das im Genlokus LOC121838 auf Chromosom 13 (13q14.11) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 65 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 66. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

- 30 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC121838-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 67 und 68) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 34A). LOC121838 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben sehr selektiv exprimiert und nur in wenigen Geweben nachweisbar (Abb. 34A und B). Dagegen waren LOC121838-spezifische

Transkripte in vielen analysierten Tumortypen nachweisbar. Insbesondere in Ovarial- und Ösophaguskarzinomen fanden wir eine deutliche tumorselektive Überexpression von LOC121838.

Die extrazellulären Domänen von LOC121838 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 20: Identifizierung von LOC221103 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC221103 auf Chromosom 11 (11q12.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 69 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 70. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC221103-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 71 und 72) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC221103 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben lediglich in der Leber exprimiert und ansonsten nicht nachweisbar (Abb. 35). Überraschenderweise sind LOC221103-spezifische Transkripte in Leberkarzinomen überexprimiert (Abb. 36).

Die extrazellulären Domänen von LOC221103 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 21: Identifizierung von LOC338579 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC338579 auf Chromosom 10 (10q11.21) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 73 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 74. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC338579-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 75 und 76) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Expression fanden wir in gesunden Geweben ausschließlich in Testis und schwächer in der Leber und im Thymus. Überraschenderweise fanden wir eine Überexpression von LOC338579 in Kolon- und Leberkarzinomen im Vergleich zum gesunden Gewebe (Abb. 37).

Die extrazellulären Domänen von LOC338579 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 22: Identifizierung von LOC90342 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC90342 auf Chromosom 2 (2q11.2) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 77 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 78. Das Transmembranprotein

5 enthält ein in Proteinkinase C und in verschiedenen Phospholipasen konserviertes calciumbindendes Motiv (CalB).

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC90342-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 79 und 80) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht (Abb. 38). LOC90342 fanden wir nur

10 in einer kleinen Anzahl gesunder Geweben, von denen die meisten wenig toxizitätsrelevant sind (Abb. 38). Dagegen fanden wir LOC90342-spezifische Transkripte in einer Vielzahl der analysierten Tumortypen. Insbesondere in Magen-, Leber-, Pankreas-, Prostata-, Ovarial- und Lungenkarzinomen war eine zum Teil deutlich tumorselektive Überexpression von LOC90342 zu beobachten.

15 Das Membranprotein besitzt eine einzige Transmembrandomäne (As 707-726). Die extrazelluläre Domäne von LOC90342 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 23: Identifizierung von LRFN1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

20 LRFN1 (SEQ ID NO: 81) ist ein Gen, das auf Chromosom 19 (19q13.2) lokalisiert ist. Das Gen kodiert für das Protein der SEQ ID NO: 82. Das Protein enthält eine Transmembrandomäne und zeigt Homologien zur Myb-DNA-Bindungsdomäne und zu einer Immunglobulindomäne vom C2-Typ.

25 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LRFN1-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 83 und 84) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LRFN1 ist in den meisten untersuchten Normalgeweben bis auf aktivierte PBMC und Hirn sehr schwach exprimiert. (Abb. 39). Dagegen fanden wir LRFN1-spezifische Transkripte in einigen der analysierten

30 Tumortypen verstärkt nachweisbar. Insbesondere in Magen-, Pankreas-, Ösophagus- und Brustkarzinomen fanden wir eine deutliche tumorselektive Überexpression von LRFN1 im Vergleich zu den dazugehörigen Normalgeweben.

Das Protein enthält eine Transmembrandomäne (As 448-470). Die extrazellulären Domänen von LFRN1 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von therapeutischen Antikörpern genutzt werden.

5 **Beispiel 24: Identifizierung von LOC285916 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Das im Genlokus LOC285916 auf Chromosom 7 (7p22.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 85 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 86. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

10 Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC285916-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 87 und 88) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC285916 ist in den von uns untersuchten gesunden Geweben selektiv in Testis exprimiert, in allen anderen untersuchten Geweben konnten wir keine oder nur geringe Expression nachweisen (Abb. 40A).

15 Überraschenderweise fanden wir LOC285916-spezifische Transkripte in allen getesteten Tumortypen. Insbesondere in Brust-, Ösophagus-, Nieren-, HNO- und Lungenkarzinomen war eine deutliche tumorspezifische Überexpression nachweisbar (Abb. 40A und B).

Die extrazellulären Domänen von LOC285916 (Aminosäuren 42 bis 93) können erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

20

Beispiel 25: Identifizierung von MGC71744 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen MGC71744 mit der SEQ ID NO: 93 auf Chromosom 17 (17p13.2) kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 94. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu
25 bereits bekannten Proteinen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer MGC71744-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 95 und 96) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 41).

30 MGC71744 ist in gesundem Gewebe kaum exprimiert. Geringe Mengen spezifischer Transkripte fanden wir lediglich in der Lunge und in der Milz. Gering oder gar nicht nachweisbar war die MGC71744-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 41A). Überraschend fanden wir dagegen in einigen Tumortypen, insbesondere in Nierenkarzinomen, eine MGC71744-spezifische Überexpression (Abb. 41 A & B) im Vergleich zu gesundem Gewebe.

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von MGC71744 (N-Terminus, As 67-85) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 26: Identifizierung von LOC342982 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC342982 auf Chromosom 19 (19p13.13) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 97 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 98. Das Transmembranprotein zeigt Homologien zur Kohlenhydratbindungsdomäne des C-Typ der Lektine.

- Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC342982-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 99 und 100) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht. LOC342982-spezifische RNA ist selektiv exprimiert, in vielen analysierten Normalgeweben war nur eine geringe oder keine Expression nachweisbar (Abb. 42). Hingegen zeigten fast alle der getesteten Tumorklassen eine zum Teil tumorspezifische Überexpression. Hauptsächlich Pankreas-, Nieren-, Lungen- und Brustkarzinome zeigen eine sehr starke Expression der LOC342982-spezifischen RNA (Abb. 42).

Insbesondere die extrazelluläre Domäne von LOC342982 (Aminosäuren 178-339) kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 27: Identifizierung von LOC343169/OR6F1 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC343169 auf Chromosom 1 (1q44) lokalisierte Gen OR6F1 mit dem Transkript der SEQ ID NO: 101 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 102. OR6F1 hat mehrere Transmembrandomänen und gehört zur Familie der olfaktorischen Rezeptoren und somit zur großen Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC343169/OR6F1-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 103 und 104) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben) untersucht (Abb. 43A). LOC343169/OR6F1 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in Testis und Milz nachweisbar. Gering oder gar nicht nachweisbar war die LOC343169/OR6F1-spezifische Expression in allen anderen analysierten gesunden Geweben (Abb. 43A). Überraschend konnte dagegen in einigen Tumortypen eine LOC343169/OR6F1-spezifische Überexpression nachgewiesen werden.

Insbesondere in Brust-, Ovarial-, Nieren-, Prostata-, Pankreas- und Leberkarzinomen zeigt sich eine tumorspezifische Überexpression von LOC343169/OR6F1 (Abb. 43A). Durch Analyse von Einzelproben konnte die Überexpression in Ovarialkarzinomen bestätigt werden.

LOC343169/OR6F1 ist ein selektiv exprimiertes Antigen, das offensichtlich in
5 proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Es ist somit eine selektive Überexpression in Tumoren zu beobachten, die therapeutisch nutzbar ist. insbesondere die extrazellulären Domänen können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

10 **Beispiel 28: Identifizierung von LOC340204 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Das im Genlokus LOC340204 auf Chromosom 6 (6p21.31) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 105 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 106. Das Protein besitzt eine Transmembrandomäne. Darüber zeigt das Protein eine starke Homologie zu einer
15 „Colipase“ Domäne. Der Colipase wird eine Funktion als Kofaktor für die pankreatische Lipase zugeschrieben. Ein alternatives Transkript des Genlokus ist durch SEQ ID NO: 279 mit ihrem Genprodukt SEQ ID NO: 280 repräsentiert und könnte sowohl ein eigenständiges Transkript als auch eine Spleissvariante der SEQ ID NO: 105 darstellen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC340204-spezifischen quantitativen
20 RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 107 und 108) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC340204 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren stark überexprimiert. Insbesondere in Magen-, Pankreas-, Ovarial-, Lungen- und Ösophaguskarzinomen (Abb. 44) konnte eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu verschiedenen Normalgeweben
25 nachgewiesen werden.

Die extrazellulären Domänen von LOC340204 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

30 **Beispiel 29: Identifizierung von LOC340067 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target**

Das im Genlokus LOC340067 auf Chromosom 5 (5q22.3) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 109 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 110. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu anderen Proteindomänen.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für die LOC340067-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 111 und 112) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC340067 ist in gesunden Geweben selektiv exprimiert und in einigen Tumoren stark überexprimiert (Abb. 5 45). Insbesondere in Pankreas-, Mamma-, Leber-, Ovarial-, Lungen- und Nierenkarzinomen konnte eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu verschiedenen gesunden Geweben nachgewiesen werden.

Die extrazelluläre Domäne von LOC340067 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

10

Beispiel 30: Identifizierung von LOC342780 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das im Genlokus LOC342780 auf Chromosom 18 (18q21.32) lokalisierte Gen mit dem Transkript der SEQ ID NO: 309 kodiert das Protein mit der SEQ ID NO: 310. Das 15 Transmembranprotein enthält eine Acyltransferase-Domäne, die in vielen bisher nicht weiter charakterisierten Proteinen aus *C. elegans* vorkommt.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer LOC342780-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 311 und 312) die Menge an genspezifischen Transkripten in gesundem Gewebe und in Karzinomproben (Pool von Proben, die Anzahl ist in der Abb. 20 angegeben) untersucht. LOC342780 ist in gesundem Gewebe sehr selektiv exprimiert, spezifische Transkripte sind vor allem in Prostata, Magen, Testis, Lunge und der Brustdrüse, nachweisbar (Abb. 46). Überraschend konnte dagegen in allen analysierten Tumorarten eine LOC342780-spezifische Expression nachgewiesen werden. Insbesondere in Brust-, Ovarial-, Nieren- und Leberkarzinomen zeigt sich eine tumorspezifische Überexpression von 25 LOC342780 (Abb. 46).

LOC342780 ist ein selektiv exprimiertes Antigen das offensichtlich in proliferierenden Geweben verstärkt exprimiert wird. Es ist somit eine selektive Überexpression in Tumoren zu beobachten, die therapeutisch nutzbar ist. Die extrazellulär lokalisierten Aminosäuren 76-89, 316-345, 399-493 sowie 650-665 (bezogen auf SEQ ID NO: 310) können erfindungsgemäß 30 als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 31: Identifizierung von LOC339511 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Die Sequenz gemäß SEQ ID NO: 113 ist von einem Gen abgeleitet, das auf Chromosom 1 (1q23.1) lokalisiert ist. Das Gen kodiert das Protein der SEQ ID NO: 114. Das Transmembranprotein zeigt Homologien zur Gruppe der olfaktorischen 7-Transmembranrezeptoren.

- Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für LOC339511-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 115 und 116) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. LOC339511 ist in gesunden Geweben selektiv in der Leber exprimiert (Abb. 47A). In den Karzinomproben konnten LOC339511-spezifische Transkripte in Lebertumoren identifiziert werden, außerdem war eine schwache Expression in Kolon-, Mamma- und Lungenkarzinomen nachweisbar. Beim Vergleich der leberspezifischen Expression in Tumor und in gesundem Gewebe konnte in einigen Tumorproben eine erhöhte Expression nachgewiesen werden (Abb. 47B).
- Die extrazellulären Domänen der SEQ ID NO: 113 können erfindungsgemäß als Zielstrukturen von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Insbesondere die extrazellulär lokalisierten Aminosäurereste 1-23, 82-100, 167-175 und 226-236 eignen sich daher besonders zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern.

Beispiel 32: Identifizierung von C14orf37 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

C14orf37 (SEQ ID NO: 125) ist ein auf Chromosom 14 (14q22.3) lokalisiertes Gen, das das Genprodukt mit der SEQ ID NO: 126 kodiert. Das Transmembranprotein zeigt keine Homologien zu bereits bekannten Proteinen.

- Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer für die C14orf37-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 127 und 128) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. C14orf37 ist in verschiedenen gesunden Geweben und am stärksten in der Testis exprimiert (Abb. 48). Insbesondere in Nierenkarzinomen konnte eine deutliche Überexpression im Vergleich zu verschiedenen gesunden Geweben nachgewiesen werden.

Die extrazelluläre Domäne der SEQ ID NO: 126 kann erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden.

Beispiel 33: Identifizierung von ATP1A4 als diagnostisches und therapeutisches Krebs-Target

Das Gen ATP1A4 (SEQ ID NO: 129) ist auf Chromosom 1 (1q21-23) lokalisiert. Das Gen kodiert für ein Protein mit der SEQ ID NO: 130. ATP1A4 ist ein integrales Transmembranprotein mit acht Transmembrandomänen, das in der Plasmamembran lokalisiert ist. ATP1A4 ist Teil eines Proteinkomplexes, wobei der katalytische Teil der Natrium/Kalium ATPase N-terminal gelegen ist (Woo et al. J. 2000. Biol Chem. 275, 20693-99). ATP1A4 zeigt starke Homologien zu zahlreichen anderen Vertretern der Kation-ATPase Familie.

Erfindungsgemäß wurde nach der Etablierung einer ATP1A4-spezifischen quantitativen RT-PCR (Primerpaar SEQ ID NO: 131 und 132) die Menge der genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. ATP1A4 ist in gesunden Geweben selektiv vor allem in der Testis exprimiert (Abb. 49). In einigen Tumorproben konnte eine im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe starke Überexpression von ATP1A4 nachgewiesen werden. Insbesondere in Pankreas-, Brust-, Leber- und Nierenkarzinomen (Abb. 49) konnte eine deutliche Überexpression in Tumorproben im Vergleich zu gesunden Geweben nachgewiesen werden, insgesamt sehr hoch war die Expression in Pankreas- und Brustkarzinomen.

Die extrazellulären Domänen von ATP1A4 können erfindungsgemäß als Zielstruktur von monoklonalen Antikörpern genutzt werden. Die folgenden Aminosäurereste in Bezug auf die SEQ ID NO: 130 sind extrazellulär lokalisiert: Aminosäurereste 129-137, 321-329, 816-857, und 977-990.

Beispiel 34: Identifizierung der SEQ ID NO: 133 bis 264 als diagnostische und therapeutische Krebs-Targets

Bei den Sequenzen gemäß SEQ ID NO: 133-266 handelt es sich um 33 Gene (Nukleinsäuresequenz, Aminosäuresequenz), zusammen mit den jeweiligen PCR-Primern für spezifische RT-PCR-Reaktionen. Alle Proteine verfügen über eine oder mehrere Transmembrandomänen, über Homologien zu Proteindomänen ist wenig bekannt.

Erfindungsgemäß wurden für diese Gene in spezifischen quantitativen RT-PCR-Reaktionen die Menge der jeweiligen genspezifischen Transkripte in gesundem Gewebe und in Karzinomproben untersucht. Für alle Gene konnte in Tumorproben eine im Vergleich zum jeweiligen gesunden Gewebe zum Teil starke Überexpression nachgewiesen werden.

Alle Gene dieser Gruppe sind therapeutisch und diagnostisch nutzbar. Die extrazellulären Domänen können dabei erfindungsgemäß als Zielstruktur von Antikörpern genutzt werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität eines Tumor-assoziierten Antigens hemmt, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
- 5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 10 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- 15 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel mit tumorhemmender Aktivität, das selektiv ist für Zellen, die eine Expression oder abnormale Expression eines tumorassoziierten Antigens aufweisen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus
- 20 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- 25 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- 30 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Mittel die Induktion des Zelltods, die Reduktion des Zellwachstums, eine Schädigung der Zellmembran oder eine Sekretion von Zytokinen bewirkt.
- 5
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert.
- 10 5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel ein Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen bindet.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei das Mittel ein komplementaktivierender Antikörper ist, der selektiv an das Tumor-assoziierte Antigen
- 15 bindet.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das bei einer Verabreichung selektiv die Menge an Komplexen zwischen einem HLA-Molekül und einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon erhöht, wobei das Tumor-assoziierte
- 20 Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,
- 25 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- 30 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei das Mittel einen oder mehrere Bestandteile umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus:
- (i) dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
 - (ii) einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon kodiert,
 - 5 (iii) einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und
 - (iv) isolierten Komplexen zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem HLA-Molekül.
- 10 9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 7, wobei das Mittel mehrere Mittel umfasst, die jeweils selektiv die Expression oder Aktivität verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene hemmen, jeweils selektiv für Zellen sind, die verschiedene Tumor-assoziierte Antigene exprimieren oder die Menge an Komplexen zwischen HLA-Molekülen und verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder Teilen davon erhöhen,
- 15 wobei mindestens eines der Tumor-assoziierten Antigene eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,
 - 20 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
 - (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
 - 25 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen oder mehrer Bestandteile, die
- 30 aus der Gruppe ausgewählt sind bestehend aus:
- (i) einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon,
 - (ii) einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon kodiert,
 - (iii) einem Antikörper, der an ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon bindet,

- (iv) einer Antisense-Nukleinsäure, die spezifisch mit einer Nukleinsäure, die für ein Tumor-assoziiertes Antigen kodiert, hybridisiert,
- (v) einer Wirtszelle, die ein Tumor-assoziiertes Antigen oder einen Teil davon exprimiert, und
- (vi) isolierten Komplexen zwischen einem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon
5 und einem HLA-Molekül,
- wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65,
10 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a)
15 hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 20 11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) in einem Expressionsvektor vorliegt.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Nukleinsäure unter (ii) funktionell mit einem Promotor verbunden ist.
- 25 13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Wirtszelle das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon sekretiert.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 10, wobei die Wirtszelle
30 zusätzlich ein HLA-Molekül exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül und/oder das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon rekombinant exprimiert.
- 5 16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle das HLA-Molekül endogen exprimiert.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, 10, 14 oder 16, wobei die Wirtszelle eine Antigen-präsentierende Zelle ist.
- 10 18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17, wobei die Antigen-präsentierende Zelle eine dendritische Zelle, ein Monozyt oder Makrophage ist.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8, 10 und 13-18, wobei die Wirtszelle nicht-proliferativ ist.
- 15 20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
- 20 21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.
- 25 23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 10, wobei der Antikörper mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4 oder 10, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
- 30 25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 und 10-13, wobei das durch die pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellte Tumor-assoziierte Antigen

oder der Teil davon an MHC-Moleküle auf der Oberfläche von Zellen bindet, die eine abnormale Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon exprimieren.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 25, wobei die Bindung eine
5 cytolytische Reaktion hervorruft und/ oder eine Zytokinausschüttung induziert
27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-26, ferner umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder ein Adjuvans.
- 10 28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei das Adjuvans Saponin, GM-CSF, ein CpG-Oligonukleotid, Zytokin oder Chemokin ist.
29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-28, die zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt werden kann, die sich durch die Expression oder
15 abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet.
30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung Krebs ist.
- 20 31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung ein Colon-, Rektal-, Nieren-, Brust-, Prostata-, Gebärmutter-, Ovarial-, Endometrial-, Speiseröhren-, Blut-, Leber-, Pankreas-, Haut-, Gehirn- oder Lungenkrebs, ein Lymphom oder Neuroblastom, ein Lungen-, Brust-, Prostata-, Colontumor, Nierenzell-, Zervix-, Colon- oder Mammakarzinom oder Metastasen der vorstehenden Krebsarten oder Tumore ist.
- 25 32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-31, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66,
30 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

33. Verfahren zur Diagnose einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend
- (i) den Nachweis einer Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon, und/oder
 - 5 (ii) den Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon, und/oder
 - (iii) den Nachweis eines Antikörpers gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder eines Teils davon und/oder
 - (iv) den Nachweis von cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten, die für das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon spezifisch sind, in einer aus einem Patienten
 - 10 isolierten biologischen Probe, wobei
- das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65,
 - 15 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
 - (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a)
 - 20 hybridisiert,
 - (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 25 34. Verfahren nach Anspruch 33, wobei der Nachweis
- (i) die Kontaktierung der biologischen Probe mit einem Mittel, das spezifisch an die Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder den Teil davon, an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon, an den Antikörper oder an die cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten bindet, und
 - 30 (ii) den Nachweis der Komplexbildung zwischen dem Mittel und der Nukleinsäure oder dem Teil davon, dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon, dem Antikörper oder den cytotoxischen oder Helfer-T-Lymphozyten umfasst.

35. Verfahren nach Anspruch 33 oder 34, wobei der Nachweis mit dem Nachweis in einer vergleichbaren normalen biologischen Probe verglichen wird.
36. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-35, wobei sich die Erkrankung durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet und der Nachweis einen Nachweis mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon, den Nachweis der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon, den Nachweis mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder an Teile davon binden, oder den Nachweis mehrerer cytotoxischer oder Helfer-T-Lymphozyten, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene spezifisch sind, umfasst.
37. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.
38. Verfahren nach Anspruch 37, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
39. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des Teils davon erfolgt.
40. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei das nachzuweisende Tumor-assoziierte Antigen oder der Teil davon in einem Komplex mit einem MHC-Molekül vorliegt.
41. Verfahren nach Anspruch 40, wobei das MHC-Molekül ein HLA-Molekül ist.
42. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36 und 40-41, wobei der Nachweis des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.

43. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-36, wobei der Nachweis des Antikörpers mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.
44. Verfahren zur Bestimmung der Regression, des Verlaufs oder des Ausbruchs einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Überwachung einer Probe aus einem Patienten, der die Erkrankung aufweist oder in Verdacht steht, an der Erkrankung zu erkranken, in Bezug auf einen oder mehrere Parameter, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
- 10 (i) der Menge der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,
 - (ii) der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,
 - (iii) der Menge an Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und
 - 15 (iv) der Menge an cytolytischen oder Zytokin-ausschüttenden T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
 - (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 20 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
 - 25 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
 - (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
 - (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 30 45. Verfahren nach Anspruch 44, wobei das Verfahren die Bestimmung des oder der Parameter zu einem ersten Zeitpunkt in einer ersten Probe und zu einem zweiten Zeitpunkt in einer weiteren Probe umfasst und durch einen Vergleich der beiden Proben der Verlauf der Erkrankung ermittelt wird.

46. Verfahren nach Anspruch 44 oder 45, wobei die Erkrankung sich durch die Expression oder abnormale Expression mehrerer verschiedener Tumor-assoziiierter Antigene auszeichnet und die Überwachung eine Überwachung
- 5 (i) der Menge mehrerer Nukleinsäuren, die für die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene kodieren, oder von Teilen davon,
- (ii) der Menge der mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigene oder von Teilen davon,
- (iii) der Menge mehrerer Antikörper, die an die mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten
- 10 Antigene oder an Teile davon binden, und/oder
- (iv) der Menge mehrerer cytolytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen, die für Komplexe zwischen den mehreren verschiedenen Tumor-assoziierten Antigenen oder von Teilen davon und MHC-Molekülen spezifisch sind, umfasst.
- 15 47. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon mit einer Polynukleotid-Sonde erfolgt, die spezifisch mit der Nukleinsäure oder dem Teil davon hybridisiert.
48. Verfahren nach Anspruch 47, wobei die Polynukleotid-Sonde eine Sequenz von 6-50
- 20 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfasst.
49. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge der Nukleinsäure oder des Teils davon durch selektive Amplifikation der Nukleinsäure oder des
- 25 Teils davon erfolgt.
50. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge des Tumor-assoziierten Antigens oder des Teils davon mit einem Antikörper erfolgt, der spezifisch an das Tumor-assoziierte Antigen oder den Teil davon bindet.
- 30 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge an Antikörpern mit einem Protein oder Peptid erfolgt, das spezifisch an den Antikörper bindet.

52. Verfahren nach einem der Ansprüche 44-46, wobei die Überwachung der Menge an cytolytischen oder Zytokin-ausschüttenden T-Zellen mit einer Zelle erfolgt, die den Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder dem Teil davon und einem MHC-Molekül präsentiert.

5

53. Verfahren nach einem der Ansprüche 37-38, 42-43, 47-48 und 50-52, wobei die Polynukleotid-Sonde, der Antikörper, das Protein oder Peptid oder die Zelle nachweisbar markiert sind.

10 54. Verfahren nach Anspruch 53, wobei der nachweisbare Marker ein radioaktiver Marker oder ein Enzymmarker ist.

55. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-54, wobei die Probe Körperflüssigkeit und/oder Körpergewebe umfasst.

15

56. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-32, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

20 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 25 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist,

30 und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

57. Verfahren zur Behandlung, Diagnose oder Überwachung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens

auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

- 5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des
10 Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
15 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

58. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

20 59. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.

60. Verfahren nach Anspruch 42, 50 oder 57, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.

25

61. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

- (i) die Entfernung einer Probe mit immunreaktiver Zellen aus dem Patienten,
30 (ii) die Kontaktierung der Probe mit einer Wirtszelle, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimiert, unter Bedingungen, die eine Produktion cytolytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen gegen das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon begünstigen, und

- (iii) das Einbringen der cytolytischen oder Zytokine-ausschüttenden T-Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, Zellen zu lysieren, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- 5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des
- 10 Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- 15 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
62. Verfahren nach Anspruch 61, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül rekombinant exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.
- 20 63. Verfahren nach Anspruch 62, wobei die Wirtszelle ein HLA-Molekül endogen exprimiert, das an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon bindet.
64. Verfahren zur Behandlung eines Patienten mit einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet,
- 25 umfassend:
- (i) die Identifizierung einer Nukleinsäure, die von Zellen exprimiert wird, die mit der Erkrankung assoziiert sind, wobei die Nukleinsäure aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt
- 30 ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- 5 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist,
- (ii) die Transfektion einer Wirtszelle mit der Nukleinsäure oder einem Teil davon,
- (iii) die Kultivierung der transfizierten Wirtszelle für eine Expression der Nukleinsäure, und
- (iv) das Einbringen der Wirtszellen oder eines Extrakts davon in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, die Immunreaktion gegen die Zellen des Patienten, die mit der
- 10 Erkrankung assoziiert sind, zu erhöhen.

65. Verfahren nach Anspruch 64, ferner umfassend die Identifizierung eines MHC-Moleküls, das das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentiert, wobei die Wirtszelle das identifizierte MHC-Molekül exprimiert und das Tumor-assoziierte Antigen

15 oder einen Teil davon präsentiert.

66. Verfahren nach Anspruch 64 oder 65, wobei die Immunreaktion eine B-Zellen-Reaktion oder eine T-Zellen-Reaktion umfasst.

20 67. Verfahren nach Anspruch 66, wobei die Immunreaktion eine T-Zellen-Reaktion ist, umfassend die Produktion cytolytischer oder Zytokine-ausschüttender T-Zellen, die spezifisch für die Wirtszellen sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon präsentieren oder spezifisch für Zellen des Patienten sind, die das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon exprimieren.

25 68. Verfahren nach einem der Ansprüche 61-67, wobei die Wirtszellen nicht-proliferativ sind.

69. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die sich durch die Expression oder

30 abnormale Expression eines Tumor-assoziierten Antigens auszeichnet, umfassend:

(i) die Identifikation von Zellen aus dem Patienten, die abnormale Mengen des Tumor-assoziierten Antigens exprimieren,

(ii) die Isolierung einer Probe der Zellen,

(iii) die Kultivierung der Zellen, und

- (iv) das Einbringen der Zellen in den Patienten in einer Menge, die geeignet ist, eine Immunreaktion gegen die Zellen auszulösen, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:
- 5 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des
- 10 Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- 15 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

70. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-69, wobei die Erkrankung Krebs ist.

71. Verfahren zur Hemmung der Entwicklung von Krebs bei einem Patienten, umfassend

20 die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-32.

72. Verfahren nach einem der Ansprüche 33-71, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID

25 NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

30

73. Nukleinsäure, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,

- 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a)
- 5 hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.
- 20 74. Nukleinsäure, die für ein Protein oder Polypeptid kodiert, das eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248,
- 15 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.
75. Rekombinantes DNA- oder RNA-Molekül, das eine Nukleinsäure nach Anspruch 73 oder 74 umfasst.
- 20 76. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 75, wobei das rekombinante DNA-Molekül ein Vektor ist.
77. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 76, wobei der Vektor ein viraler Vektor
- 25 oder ein Bakteriophage ist.
78. Rekombinantes DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 75-77, das ferner Expressionskontrollsequenzen umfasst, die die Expression der Nukleinsäure steuern.
- 30 79. Rekombinantes DNA-Molekül nach Anspruch 78, wobei die Expressionskontrollsequenzen homo- oder heterolog zu der Nukleinsäure sind.
80. Wirtszelle, die eine Nukleinsäure nach Anspruch 73 oder 74 oder ein rekombinantes DNA-Molekül nach einem der Ansprüche 75-79 umfasst.

81. Wirtszelle nach Anspruch 80, die ferner eine Nukleinsäure umfasst, die für ein HLA-Molekül kodiert.

5 82. Protein oder Polypeptid, das von einer Nukleinsäure nach Anspruch 73 kodiert wird.

83. Protein oder Polypeptid, das eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138,
10 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

84. Immunogenes Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Anspruch 82 oder 83.

15

85. Fragment des Proteins oder Polypeptids nach Anspruch 82 oder 83, das an einen menschlichen HLA-Rezeptor oder menschlichen Antikörper bindet.

86. Mittel, das spezifisch an ein Protein oder Polypeptid oder an einen Teil davon bindet,
20 wobei das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149,
25 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

30 (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

87. Mittel nach Anspruch 86, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

88. Mittel nach Anspruch 86 oder 87, wobei das Mittel ein Antikörper ist.

89. Mittel nach Anspruch 88, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

90. Antikörper, der selektiv an einen Komplex aus:

(i) einem Protein oder Polypeptid oder einem Teil davon und
(ii) einem MHC-Molekül bindet, an das das Protein oder Polypeptid oder der Teil davon bindet, wobei der Antikörper nicht alleine an (i) oder (ii) bindet und das Protein oder Polypeptid von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

(c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und

(d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

91. Antikörper nach Anspruch 90, wobei das Protein oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98,

102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon.

5

92. Antikörper nach Anspruch 90 oder 91, wobei der Antikörper ein monoklonaler, chimärer oder humanisierter Antikörper oder ein Fragment eines Antikörpers ist.

10

93. Konjugat zwischen einem Mittel nach einem der Ansprüche 86-89 oder einem Antikörper nach einem der Ansprüche 90-92 und einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel.

94. Konjugat nach Anspruch 93, wobei das therapeutische oder diagnostische Mittel ein Toxin ist.

15

95. Kit zum Nachweis der Expression oder abnormalen Expression eines Tumor-assoziierten Antigens, umfassend Mittel zum Nachweis

(i) der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon,

(ii) des Tumor-assoziierten Antigens oder eines Teils davon,

20 (iii) von Antikörpern, die an das Tumor-assoziierte Antigen oder einen Teil davon binden, und/oder

(iv) von T-Zellen, die für einen Komplex zwischen dem Tumor-assoziierten Antigen oder einem Teil davon und einem MHC-Molekül spezifisch sind, wobei das Tumor-assoziierte Antigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird, die aus der Gruppe

25 ausgewählt ist bestehend aus:

(a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 30 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,

(b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,

- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist, und
- (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

5 96. Kit nach Anspruch 95, wobei die Mittel zum Nachweis der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, oder eines Teils davon Nukleinsäuremoleküle für die selektive Amplifikation der Nukleinsäure sind.

97. Kit nach Anspruch 96, wobei die Nukleinsäuremoleküle für die selektive
10 Amplifikation der Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus der Nukleinsäure, die für das Tumor-assoziierte Antigen kodiert, umfassen.

98. Rekombinantes DNA-Molekül, umfassend eine Promotorregion, die von einer Nukleinsäure abgeleitet ist, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe
15 ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls.

20

99. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein Mittel, das die Expression oder Aktivität der Tumorantigene gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208,
25 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls hemmt.

100. Antikörper, der an die extrazellulären Bereiche von Proteinen umfassend eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78,
30 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls bindet.

101. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 99, wobei das Mittel eine Antisense-Nukleinsäure ist, die selektiv mit der Nukleinsäure hybridisiert, die für die Tumorantigene kodiert.
- 5 102. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 101, wobei die Antisense-Nukleinsäure eine Sequenz von 6-50 zusammenhängenden Nukleotiden aus den Nukleinsäuren, die für die Tumorantigene kodieren, umfasst.
- 10 103. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 99, wobei das Mittel RNA Interferenz (RNAi) ist.
104. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 103, wobei die RNAi eine sog. short hairpin Struktur (shRNA) enthält.
- 15 105. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 104, wobei shRNA durch Transkription nach Transfektion mit Expressionsvektoren entstehen.
106. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 104, wobei shRNA durch Transkription von Retroviren entsteht
- 20 107. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 104, wobei shRNA durch lentivirale Systeme vermittelt wird.
108. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 99, wobei das Mittel ein kleines chemisches Molekül ist.
- 25 109. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 108, wobei die kleinen chemischen Moleküle an die Tumorantigene binden
- 30 110. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 109, wobei die kleinen chemischen Moleküle an die extrazellulären Bereiche von Proteinen umfassend eine Sequenz gemäß SEQ ID NOs: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240,

244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280 bis 308, 310 des Sequenzprotokolls binden.

111. Verfahren zur Behandlung Diagnose oder Überwachung eines metastasierenden Tumors, der sich durch die Expression oder abnormaler Expression mindestens eines Tumorantigenes auszeichnet, umfassend die Verabreichung eines Antikörpers, der an mindestens eines der Tumorantigene oder einen Teil davon bindet und mit einem therapeutischen oder diagnostischen Mittel gekoppelt ist, wobei das mindestens eine Tumorantigen eine Sequenz aufweist, die von einer Nukleinsäure kodiert wird bestehend aus:
- 10 (a) einer Nukleinsäure, die eine Nukleinsäuresequenz umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus SEQ ID NOs: 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 97, 101, 105, 109, 113, 117, 121, 125, 129, 133, 137, 141, 145, 149, 153, 157, 161, 165, 169, 173, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 309 des Sequenzprotokolls, einem Teil oder Derivat davon,
- 15 (b) einer Nukleinsäure, die unter stringenten Bedingungen mit der Nukleinsäure unter (a) hybridisiert,
- (c) einer Nukleinsäure, die in Bezug auf die Nukleinsäure unter (a) oder (b) degeneriert ist und
- 20 (d) einer Nukleinsäure, die zu der Nukleinsäure unter (a), (b) oder (c) komplementär ist.

112. Verfahren nach Anspruch 111, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.

113. Verfahren nach Anspruch 111, wobei der Antikörper ein chimärer oder humanisierter Antikörper ist.

25

114. Verfahren nach Anspruch 111, wobei der Antikörper ein Fragment eines natürlichen Antikörpers ist.

Abb. 1

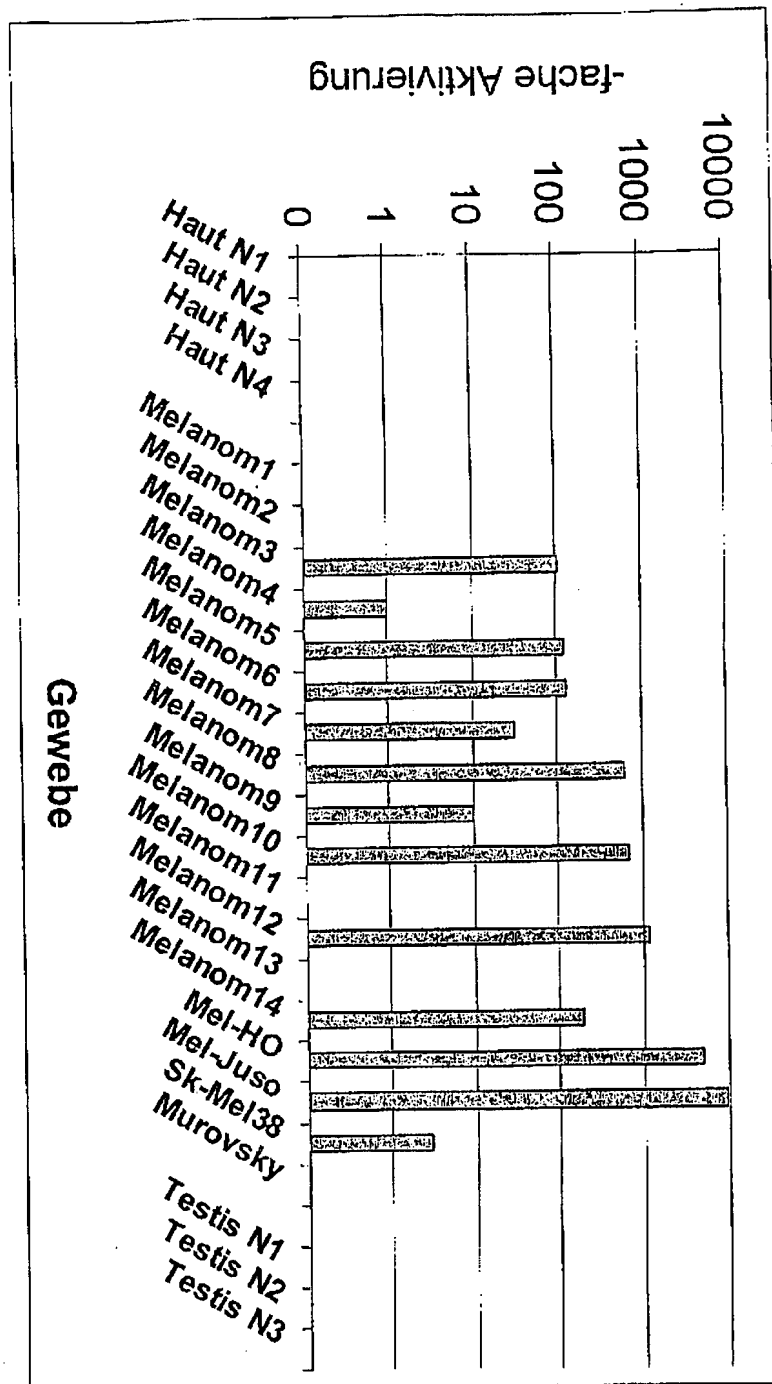


Abb. 2

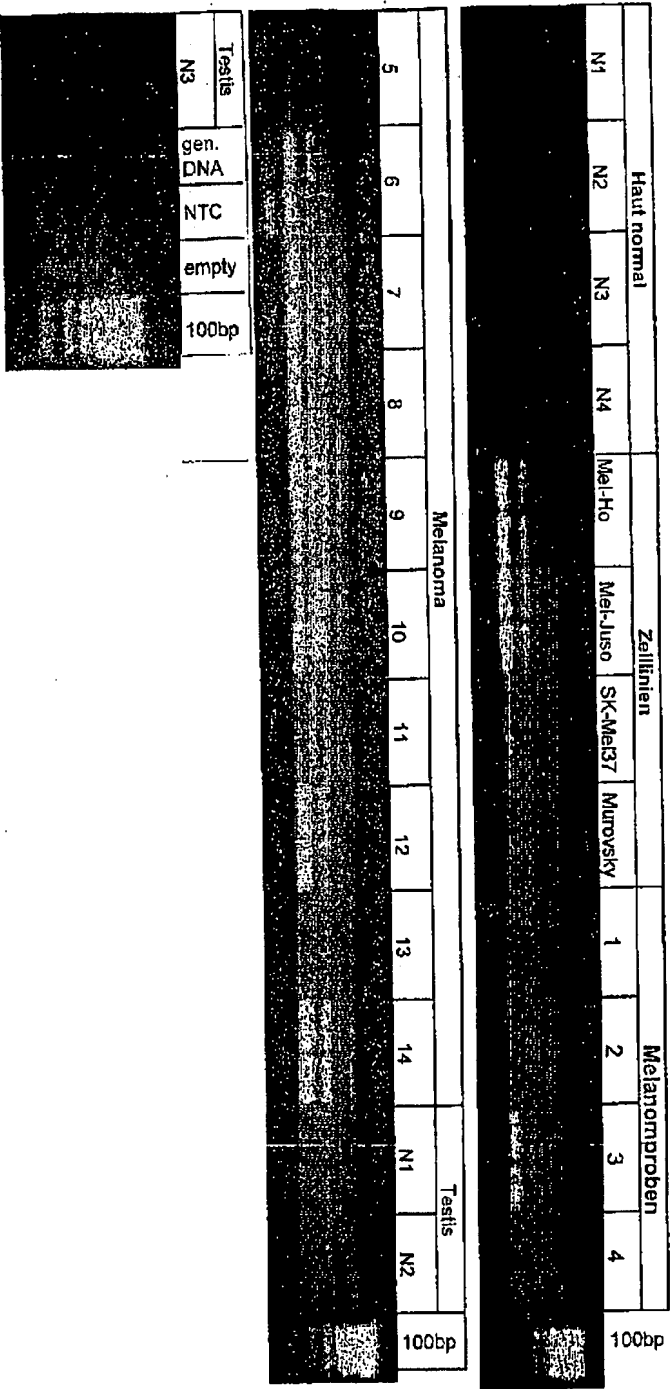
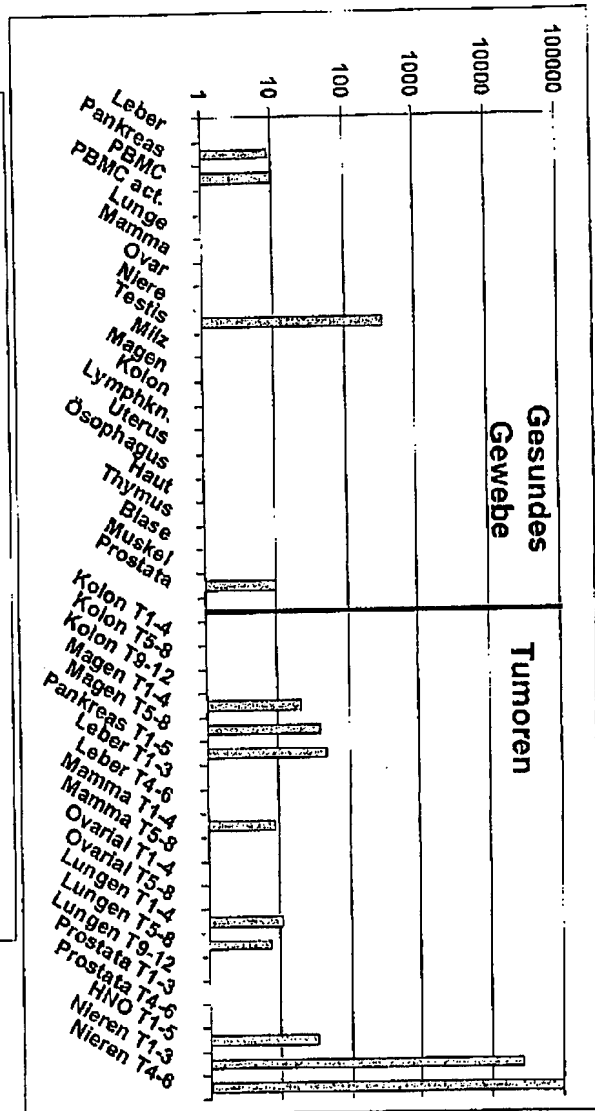


Abb. 3

A



B

Loerkontrolle			
1	colon Ca	Leber	
2	Kolon Ca	Pankreas	
3	Kolon Ca	PBMC	
4	Magen Ca	PBMC akt.	
5	Magen Ca	Lunge	
6	Magen Ca	Brustdrüse	
7	pankreas Ca	ovar	
8	Leber Ca	Niere	
9	Mamma Ca	Testis	
10	Mamma Ca	Milz	
11	Ovar Ca	Magen	
12	Ovar Ca	Kolon	
13	Lungen Ca	Lymphkn.	
14	Lungen Ca	Uterus	
15	Lungen Ca	Ösophagus	
16	Prostata Ca	Haut	
17	Prostata Ca	Thymus	
18	HNO Ca	Blase	
19	Nieren Ca	Muskel	
20	Nieren Ca	Prostata	
21	gen. DNA		

Abb. 4

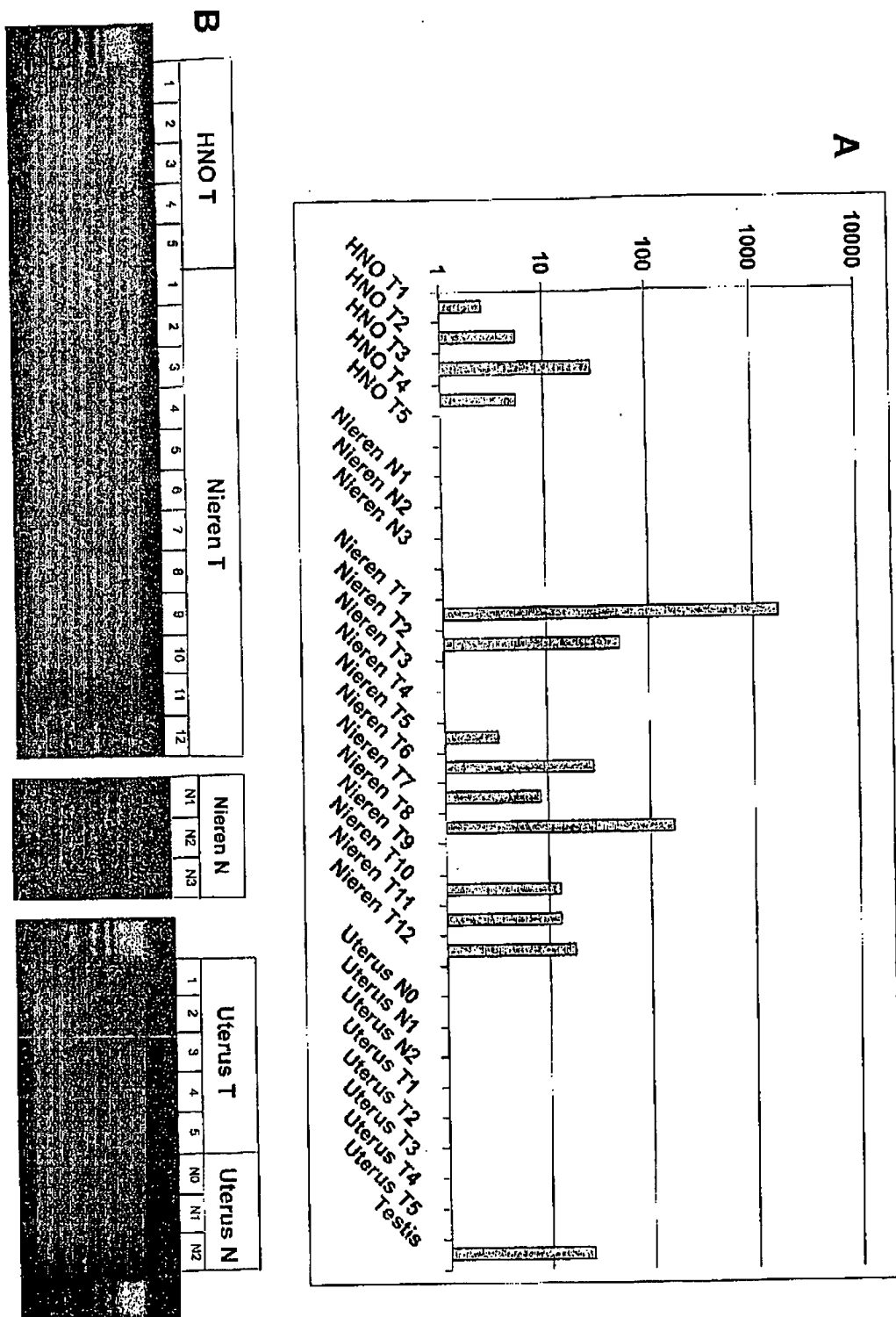


Abb. 5

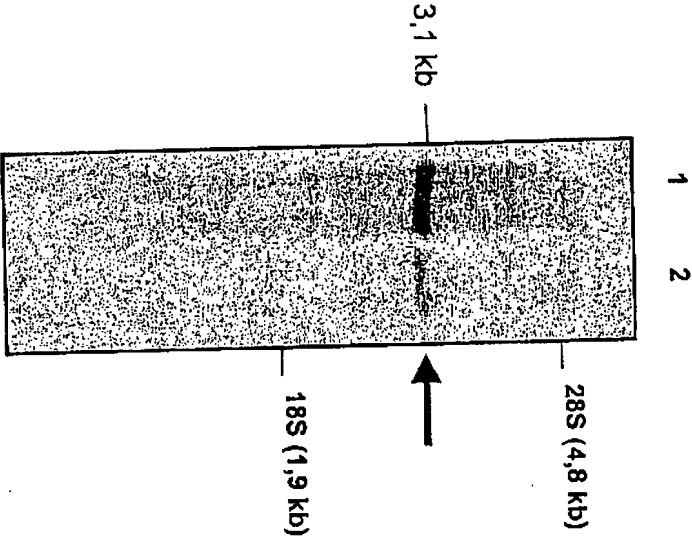


Abb. 6

A

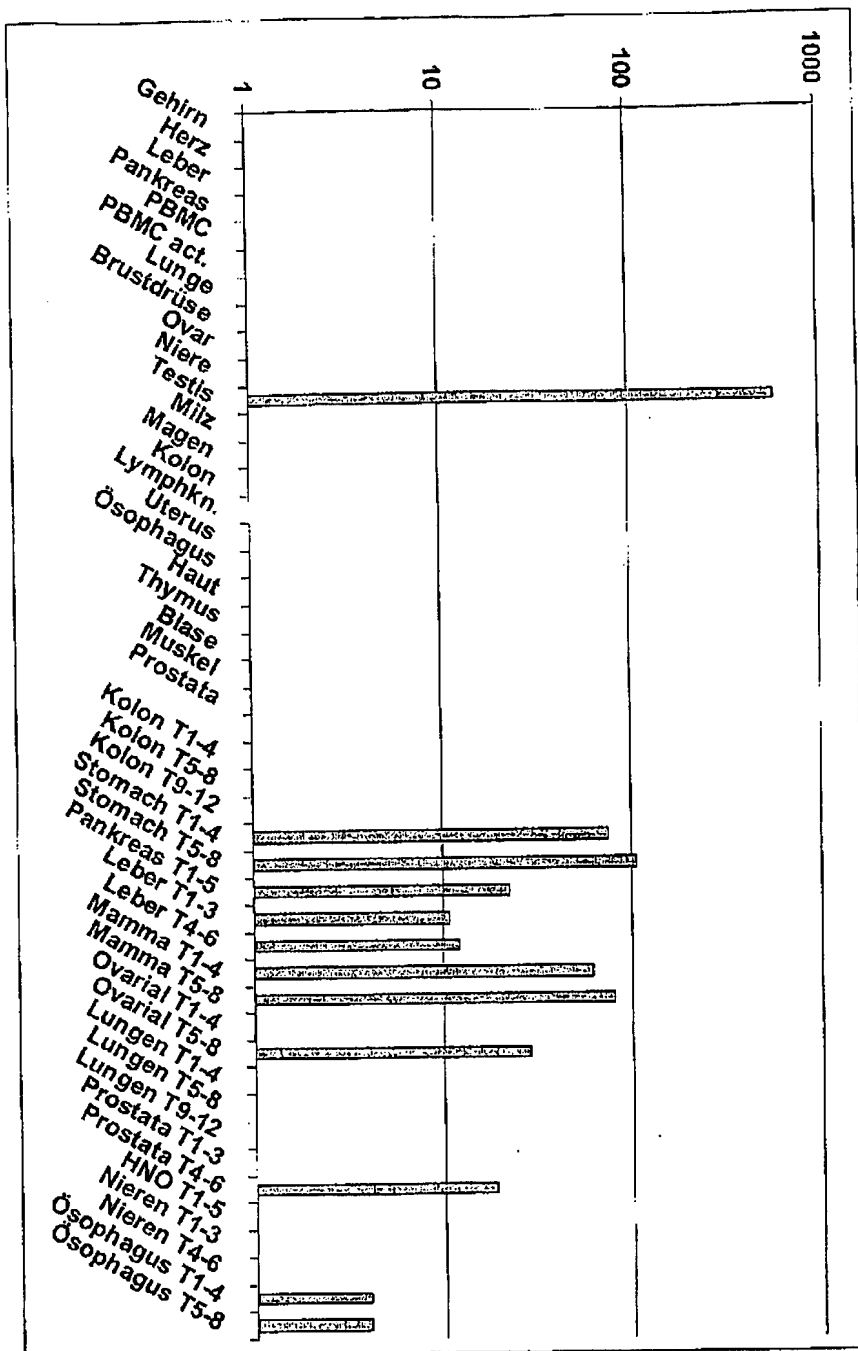


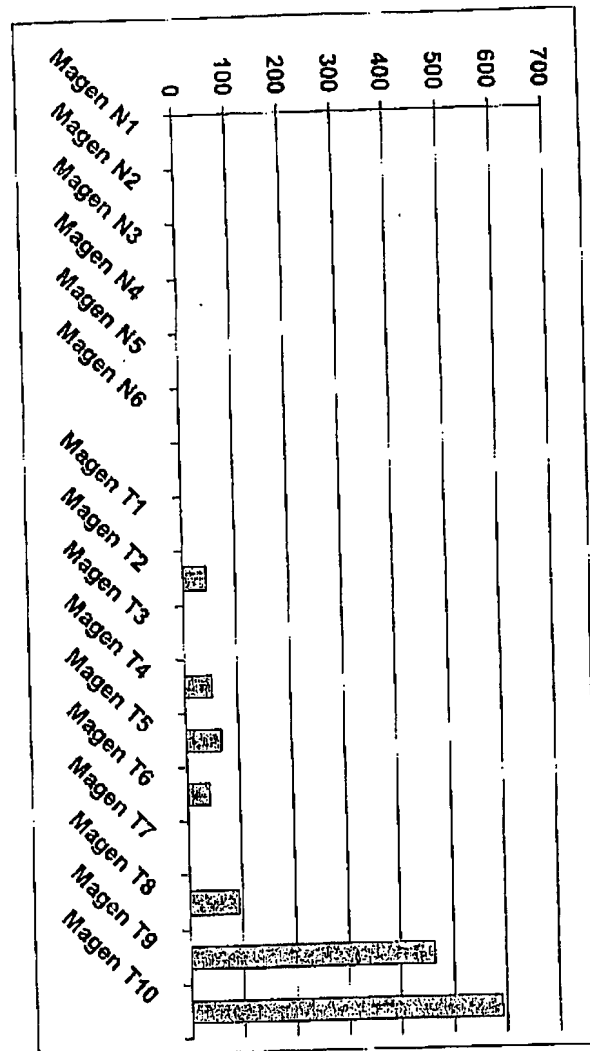
Abb. 6

B

Lungen T1-4	Kolon T1-4	MagenN	GehirnN
Lungen T1-4	Kolon T1-4	MagenN	GehirnN
Lungen T5-8	Kolon T5-8	KolonN	HerzN
Lungen T5-8	Kolon T5-8	KolonN	HerzN
Lungen T9-12	Kolon T9-12	Lymphkn.N	LeberN
Lungen T9-12	Kolon T9-12	Lymphkn.N	LeberN
Prostata T1-4	Magen T1-4	UterusN	PankreasN
Prostata T1-4	Magen T1-4	UterusN	PankreasN
Prostata T5-8	Magen T5-8	ÖsophagusN	PBMC
Prostata T5-8	Magen T5-8	ÖsophagusN	PBMC
HNO T1-5	Pankreas T1-5	HautN	PBMC akt.
HNO T1-5	Pankreas T1-5	HautN	PBMC akt.
Nieren T1-4	Leber T1-4	ThymusN	LungeN
Nieren T1-4	Leber T1-4	ThymusN	LungeN
Nieren T5-8	Leber T5-8	ElaseN	OvarN
Nieren T5-8	Leber T5-8	ElaseN	OvarN
genom. DNA	Mamma T1-4	MuskelN	NiereN
genom. DNA	Mamma T1-4	MuskelN	NiereN
interne Kont.	Mamma T5-8	Neg.K.	TestisN
interne Kont.	Mamma T5-8	Neg.K.	TestisN
	Ovarial T1-4	Leer	MilzN
	Ovarial T1-4	Leer	MilzN
	Ovarial T5-8		Leer
	Ovarial T5-8		Leer

Abb. 7

A



B

	Magen T1
	Magen T2
	Magen T3
	Magen T4
	Magen T5
	Magen T6
	Magen T7
	Magen T8
	Magen T9
	Magen T10
	Pankreas T1
	Pankreas T2
	Pankreas T3
	Pankreas T4
	Pankreas T5
	Pankreas T6
Leber T1	
Leber T2	
Leber T3	
Leber T4	
Leber T5	
Leber T6	
Leber T7	
Leber T8	
Leber T9	
Leber T10	

Abb. 8

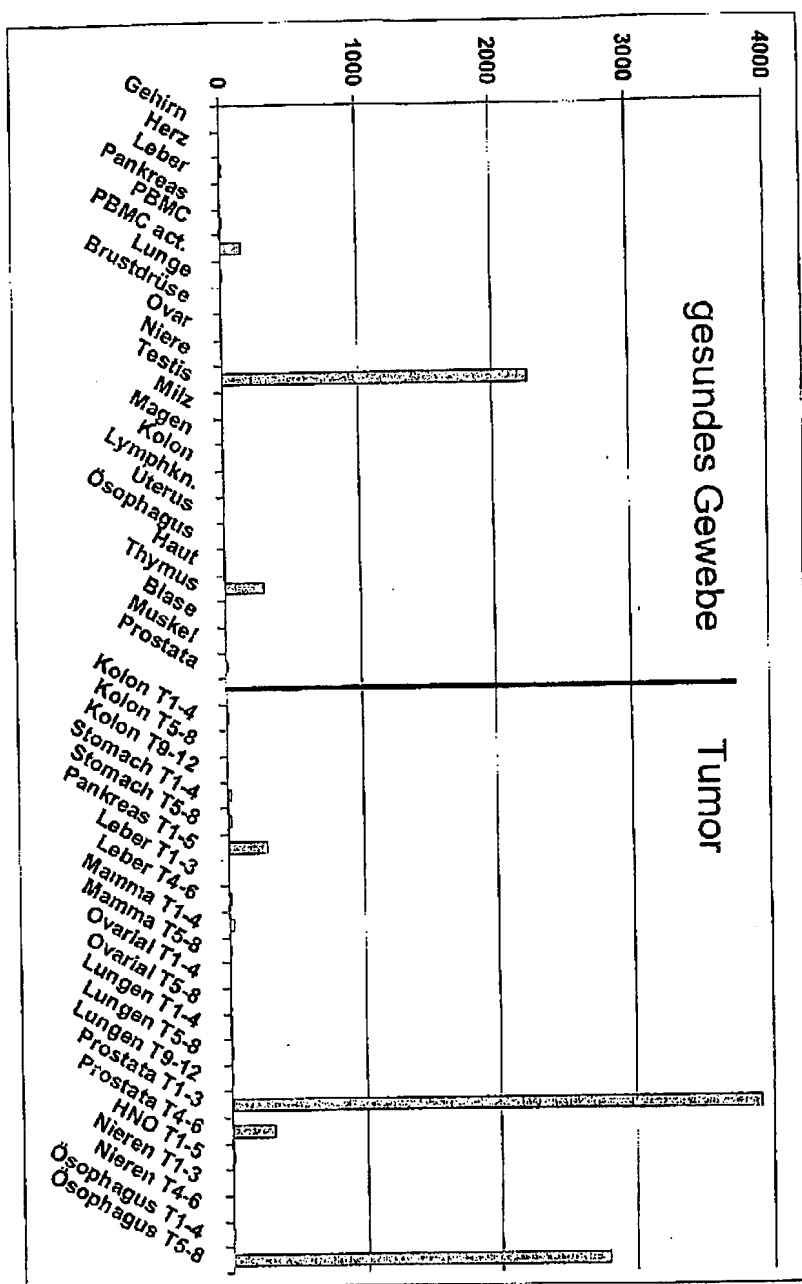


Abb. 9

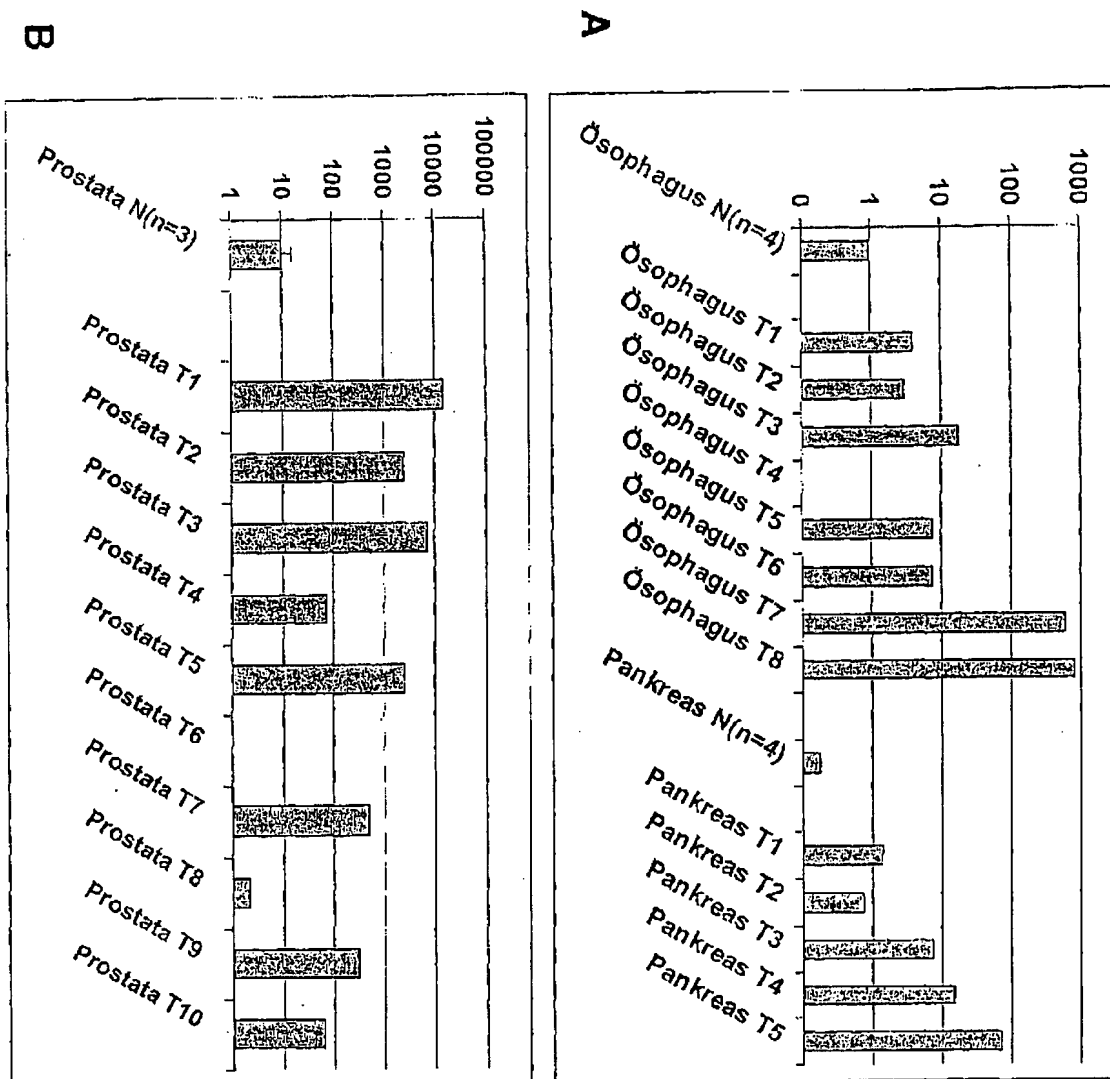


Abb. 10

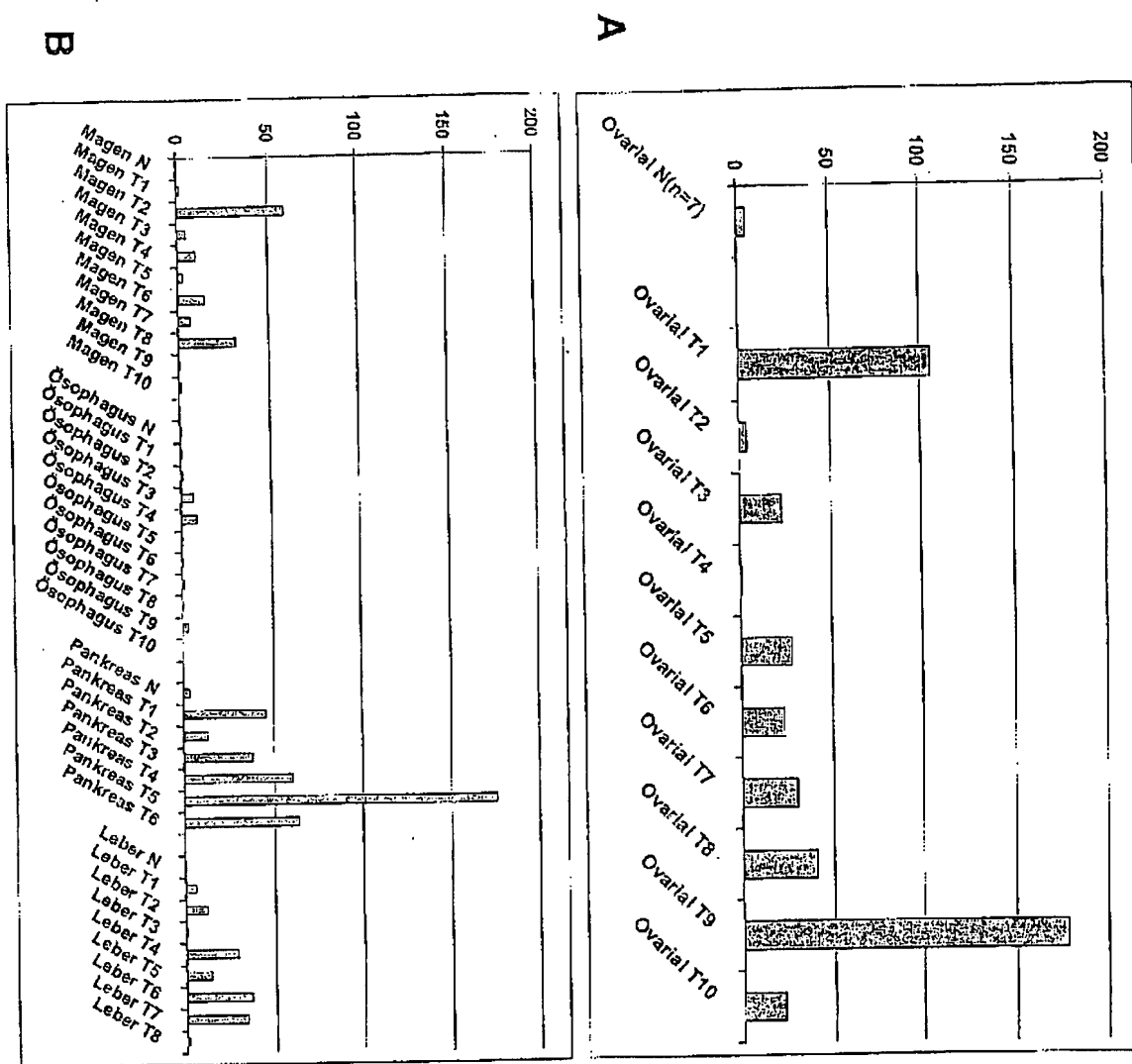


Abb. 11

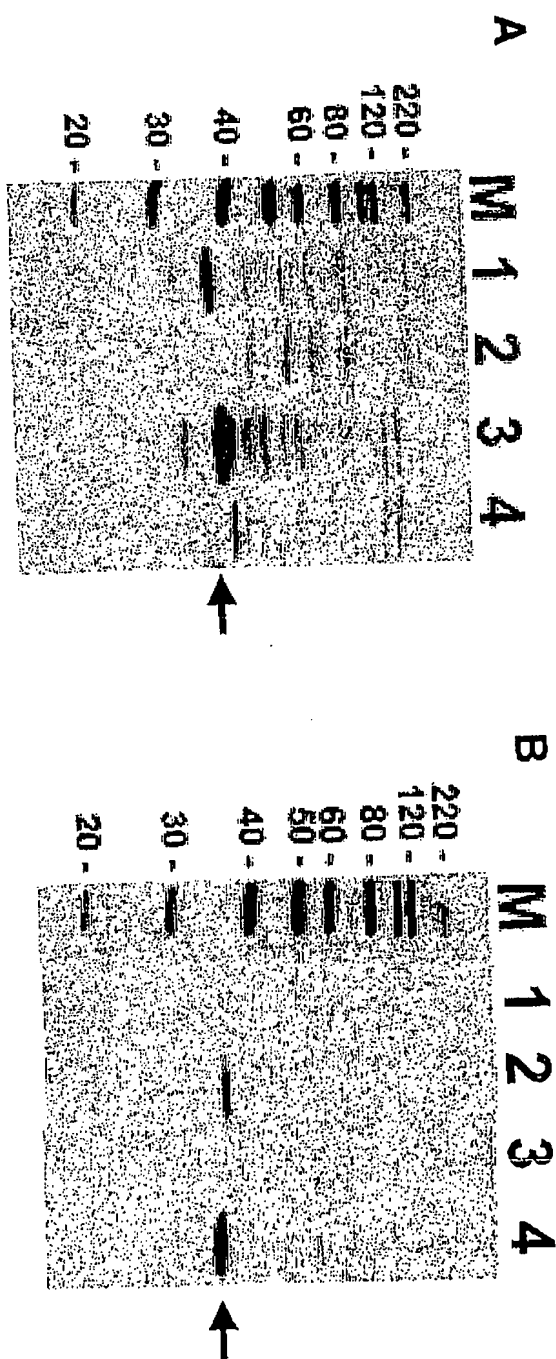


Abb. 12

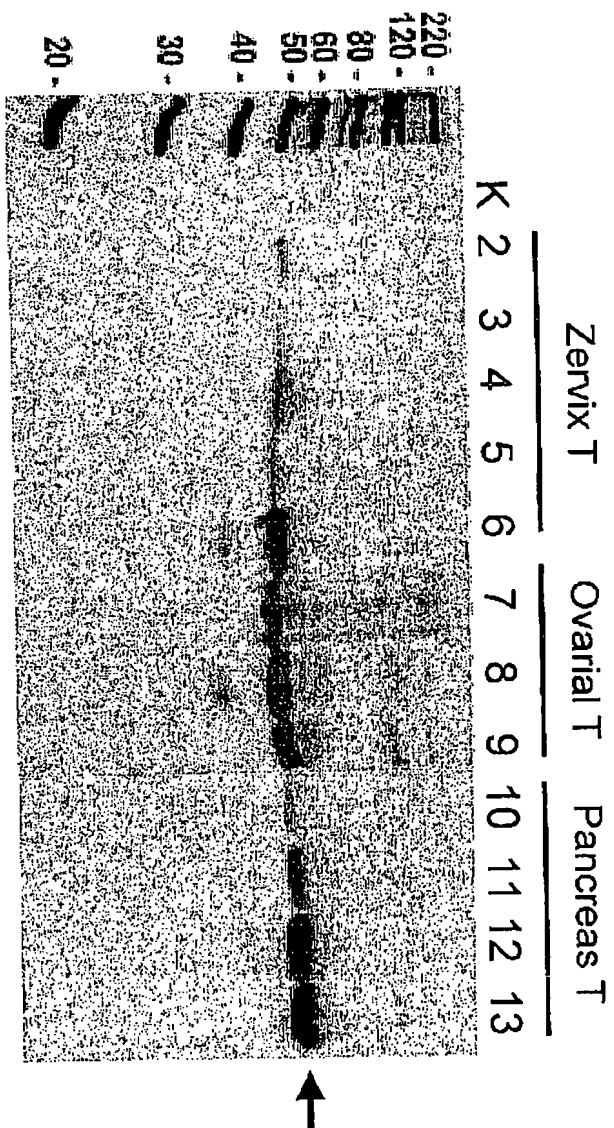
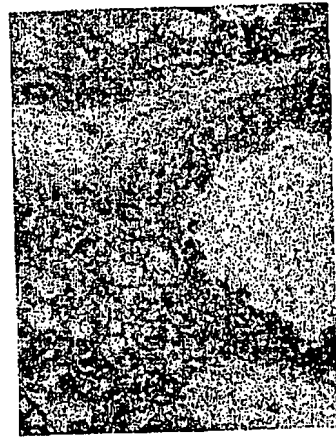


Abb. 14.

A



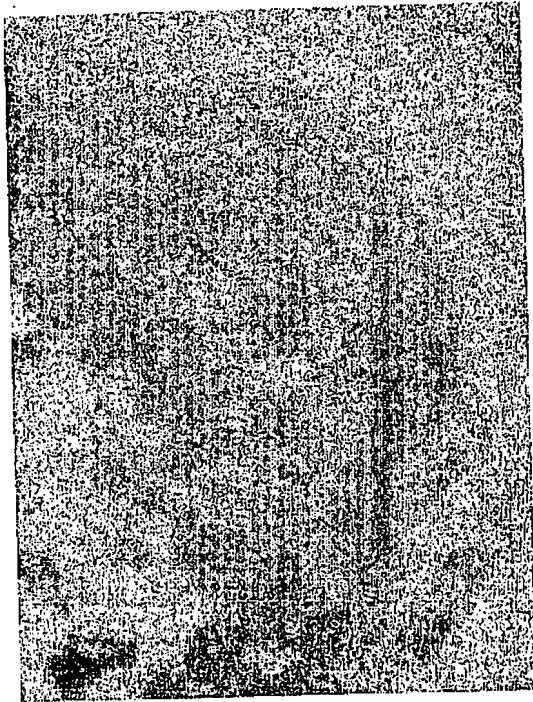
1:150

B



1:300

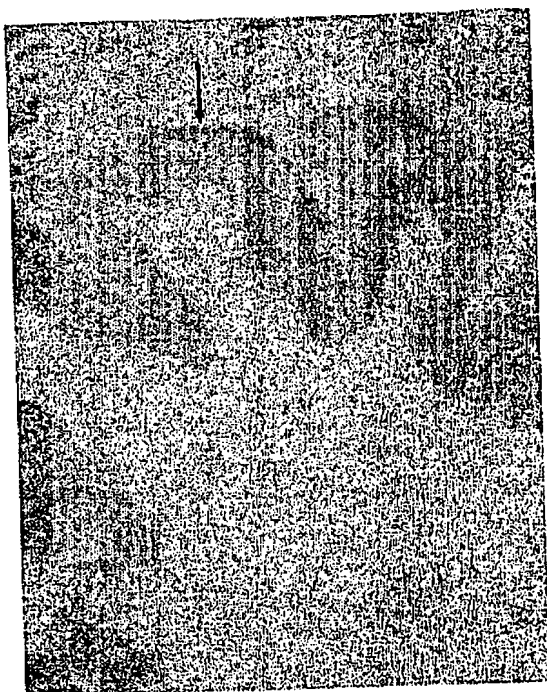
C



1:600

Abb. 15

A



B

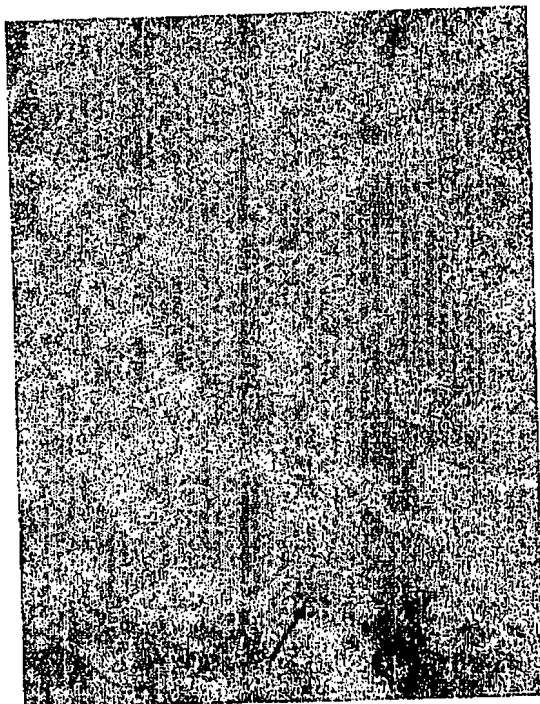


Abb. 16

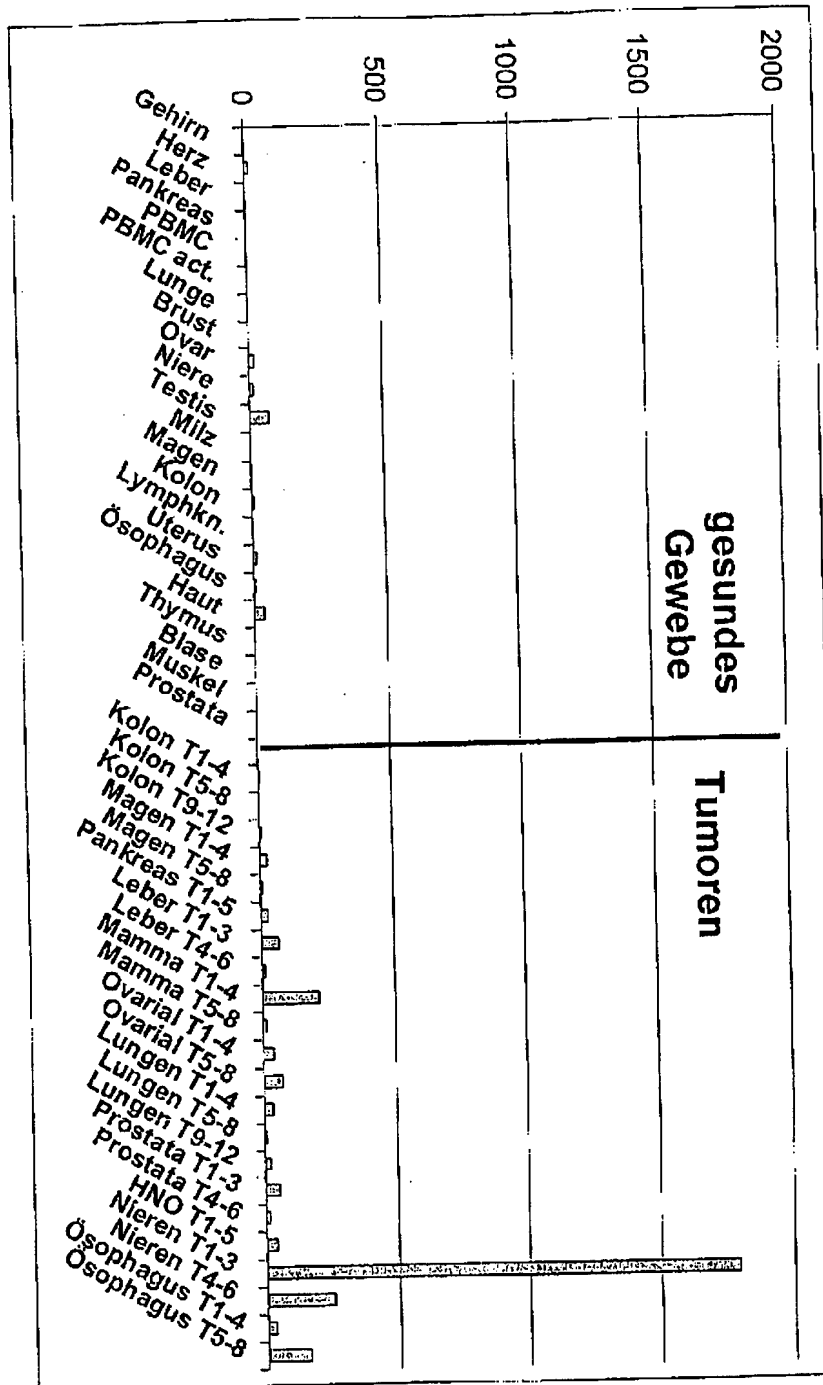


Abb. 17

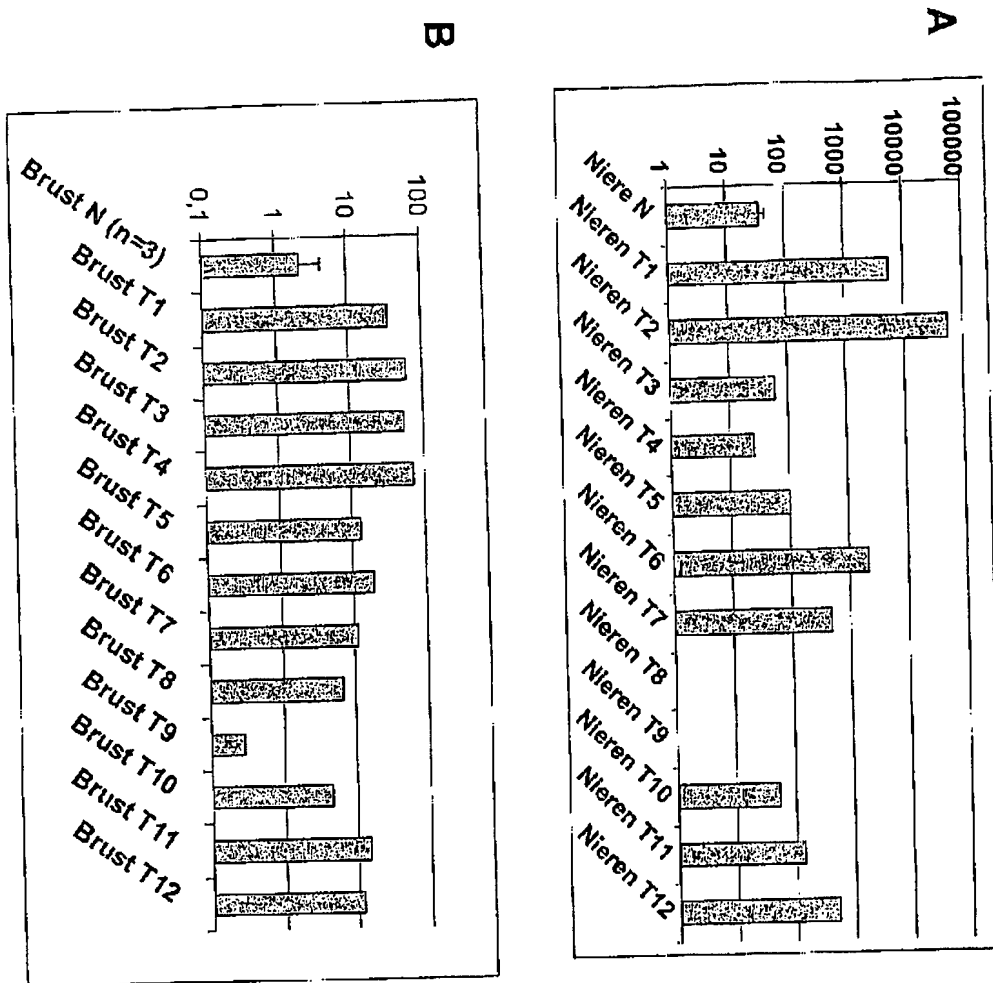


Abb. 18

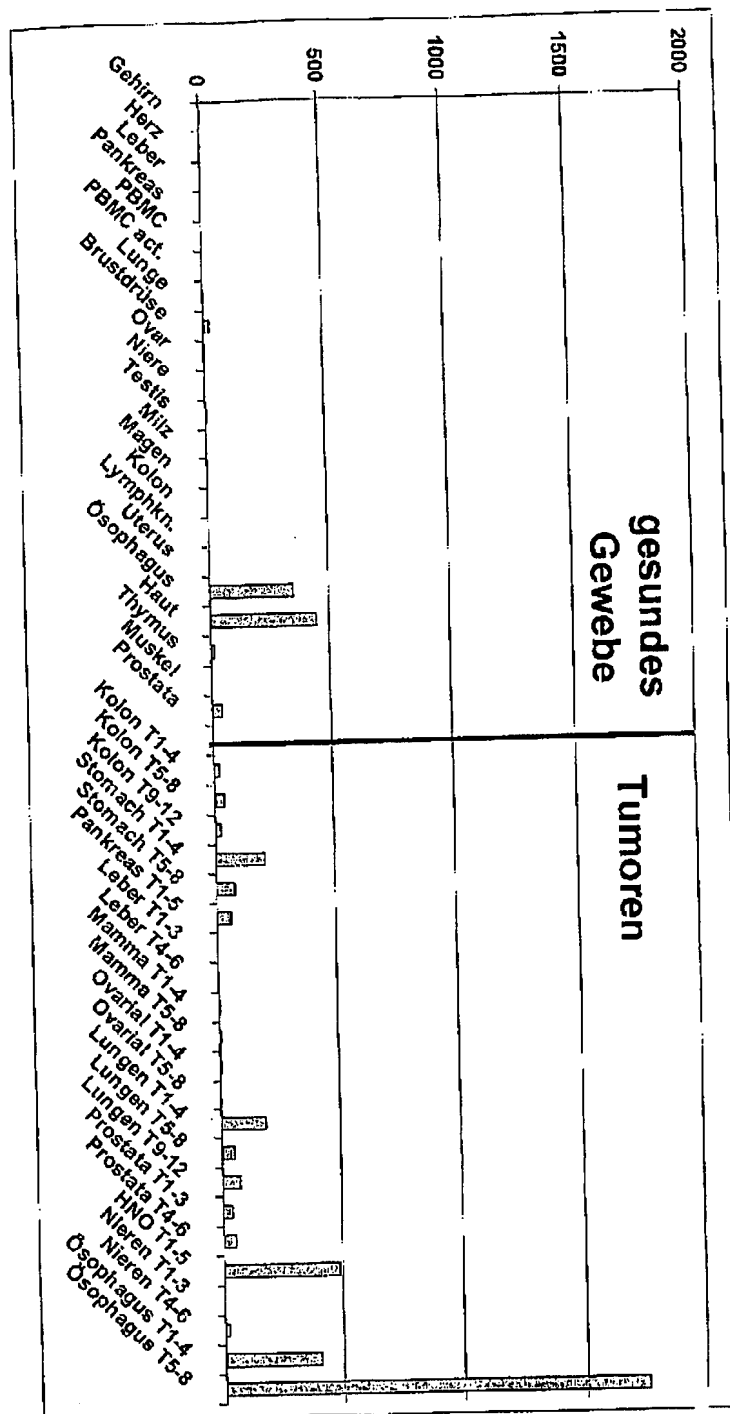


Abb. 19

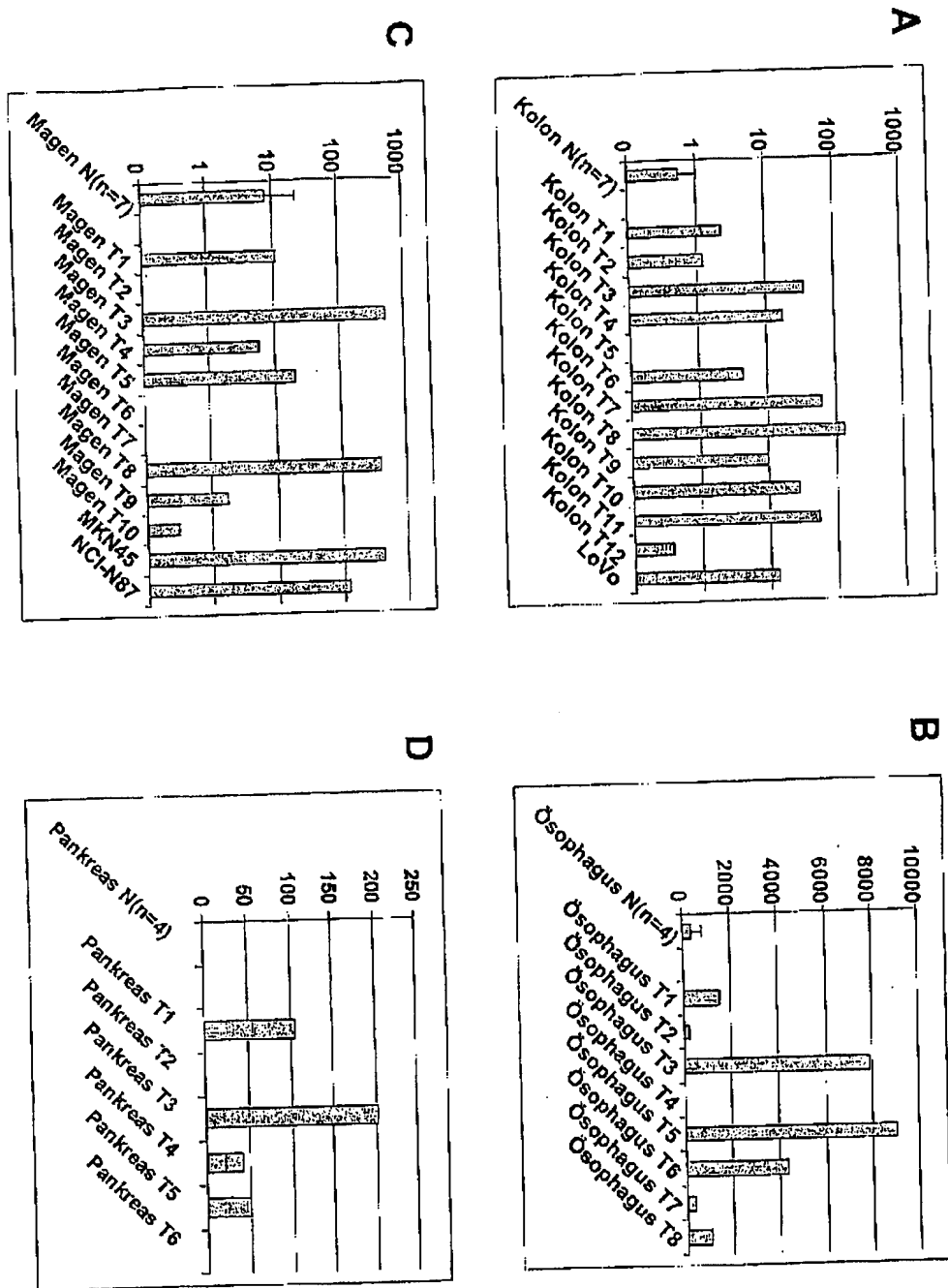


Abb. 20

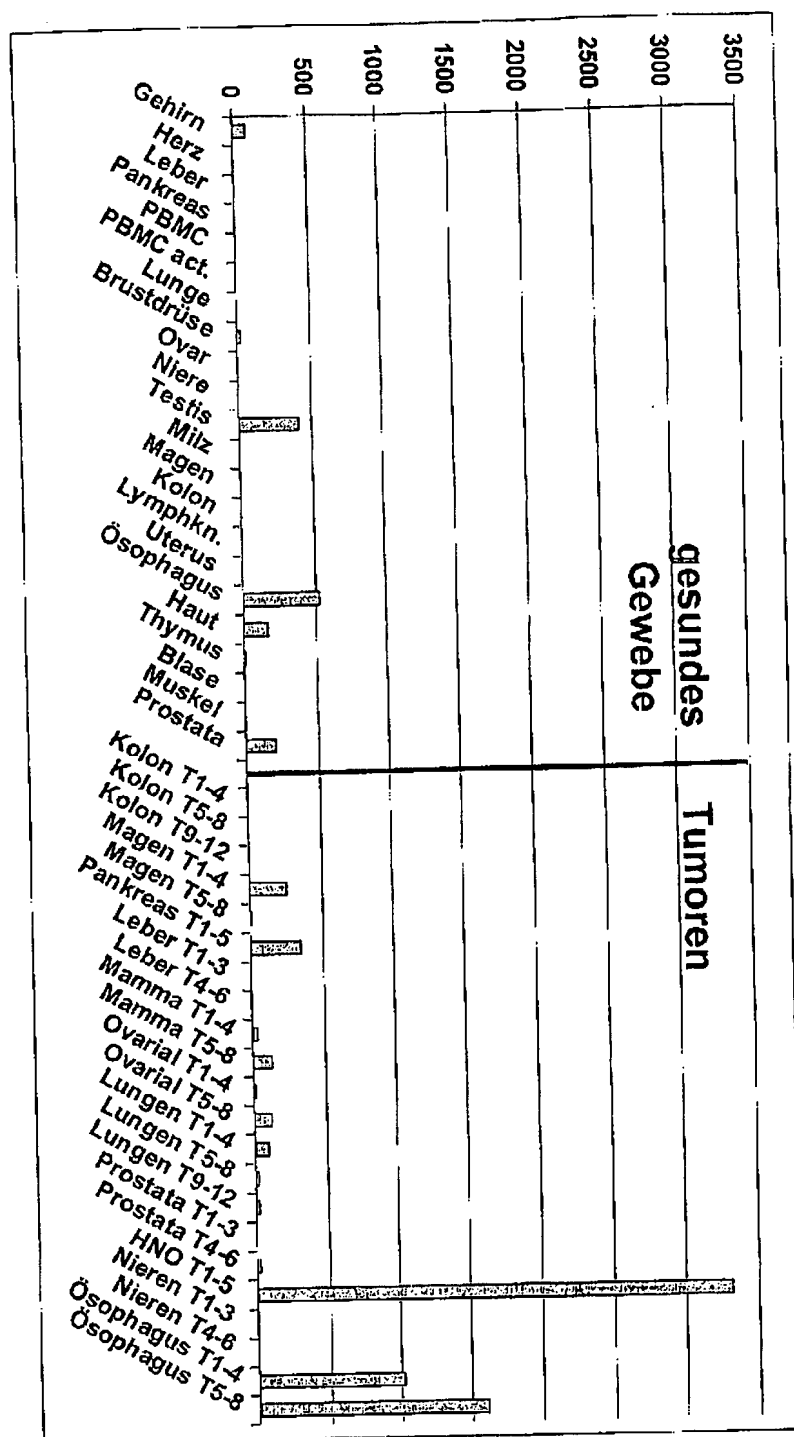


Abb. 21

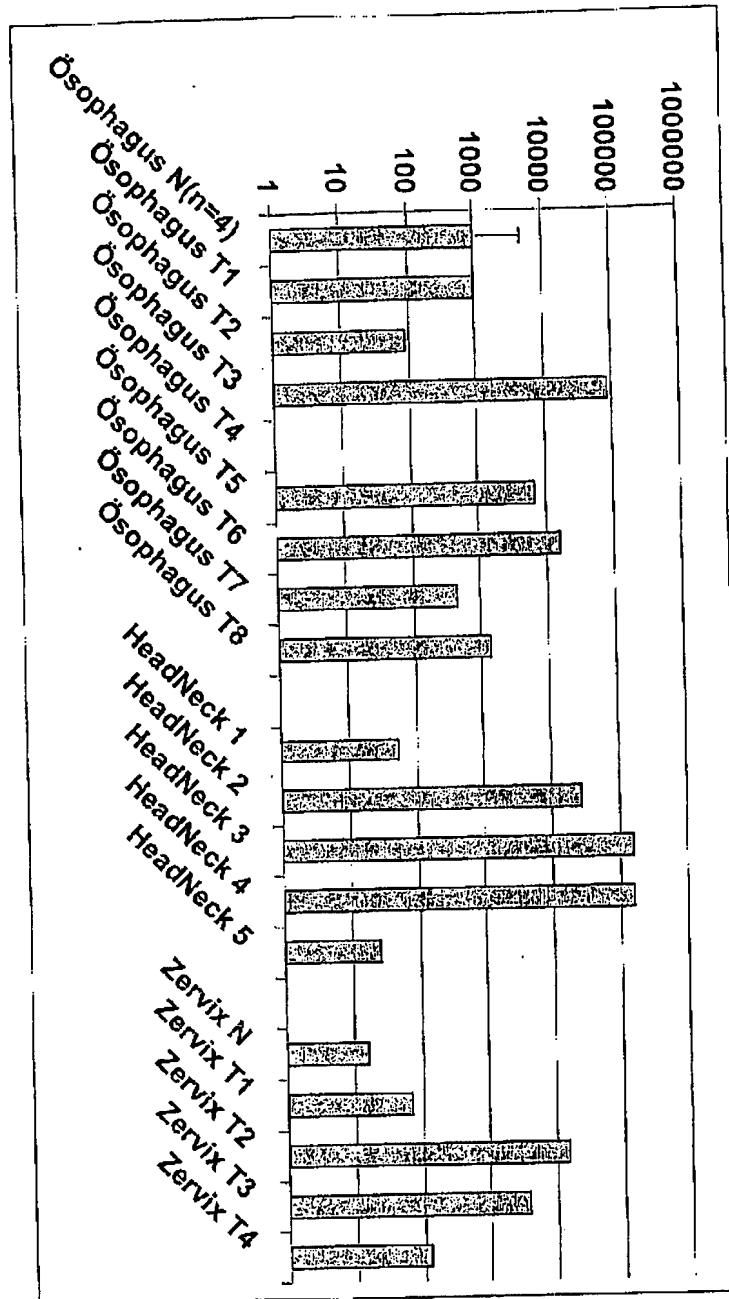


Abb. 22

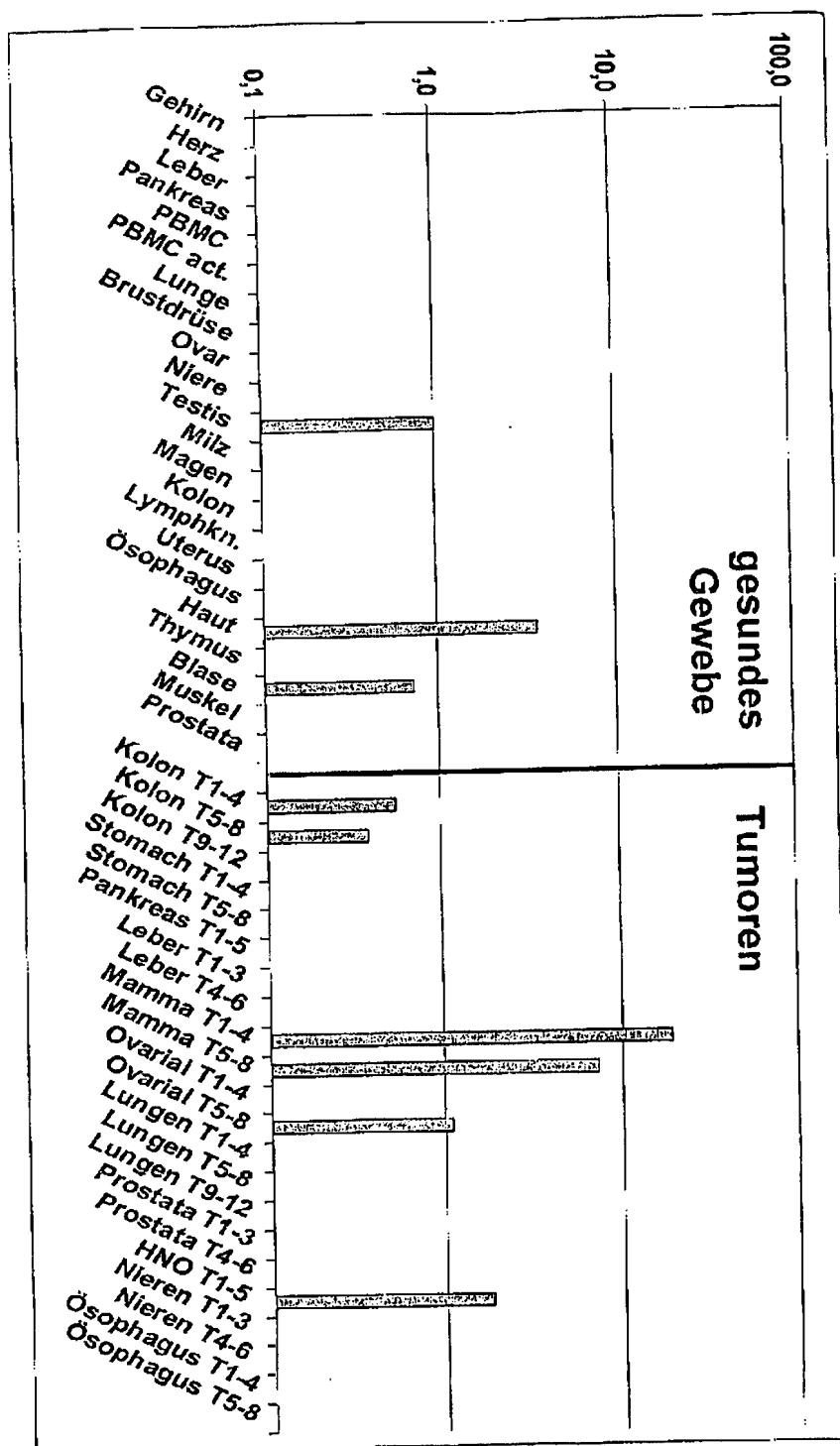


Abb. 23

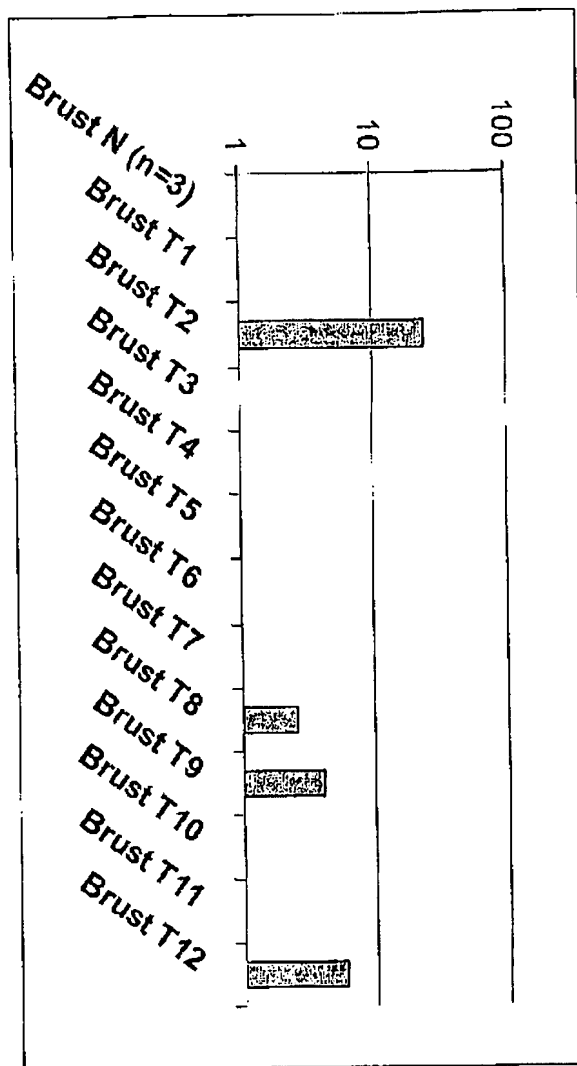


Abb. 24

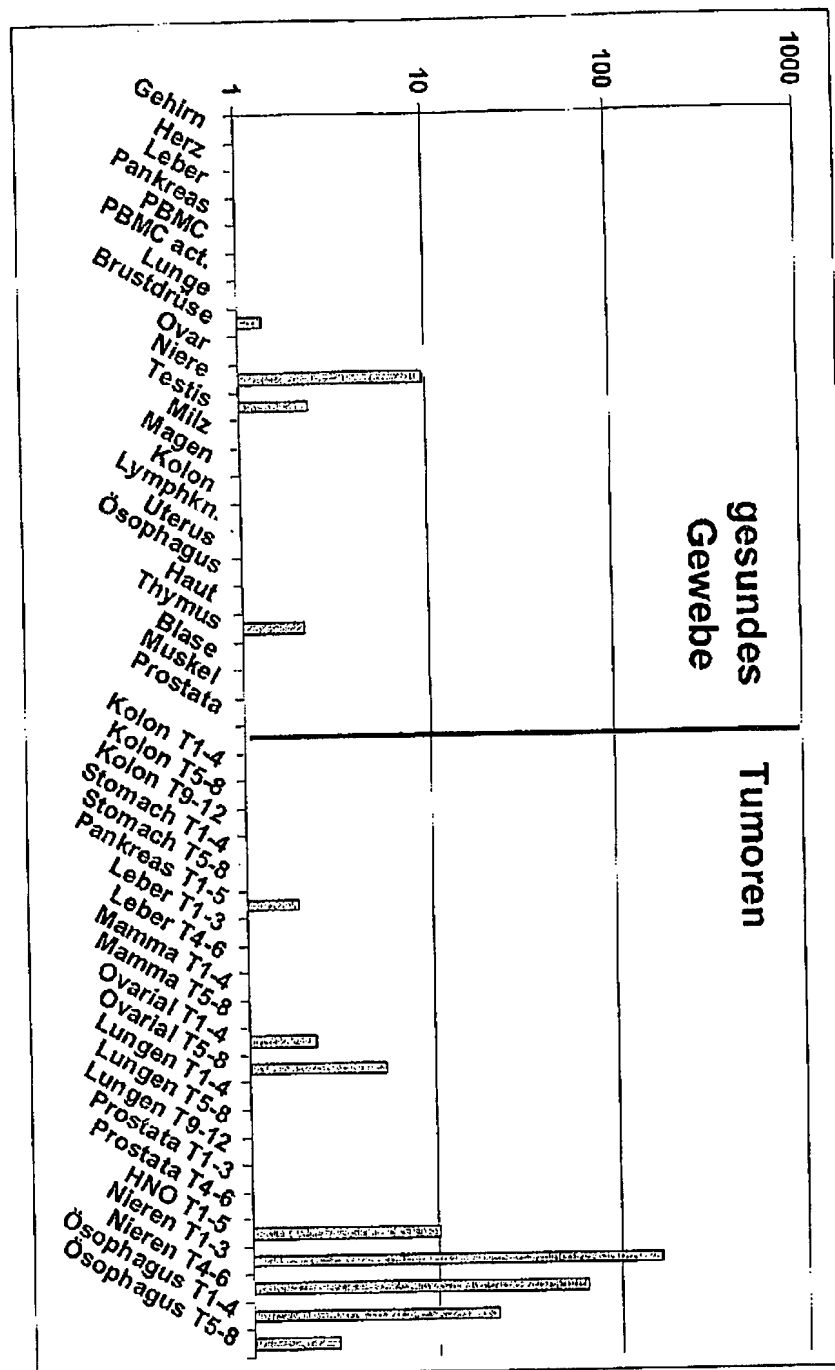


Abb. 25

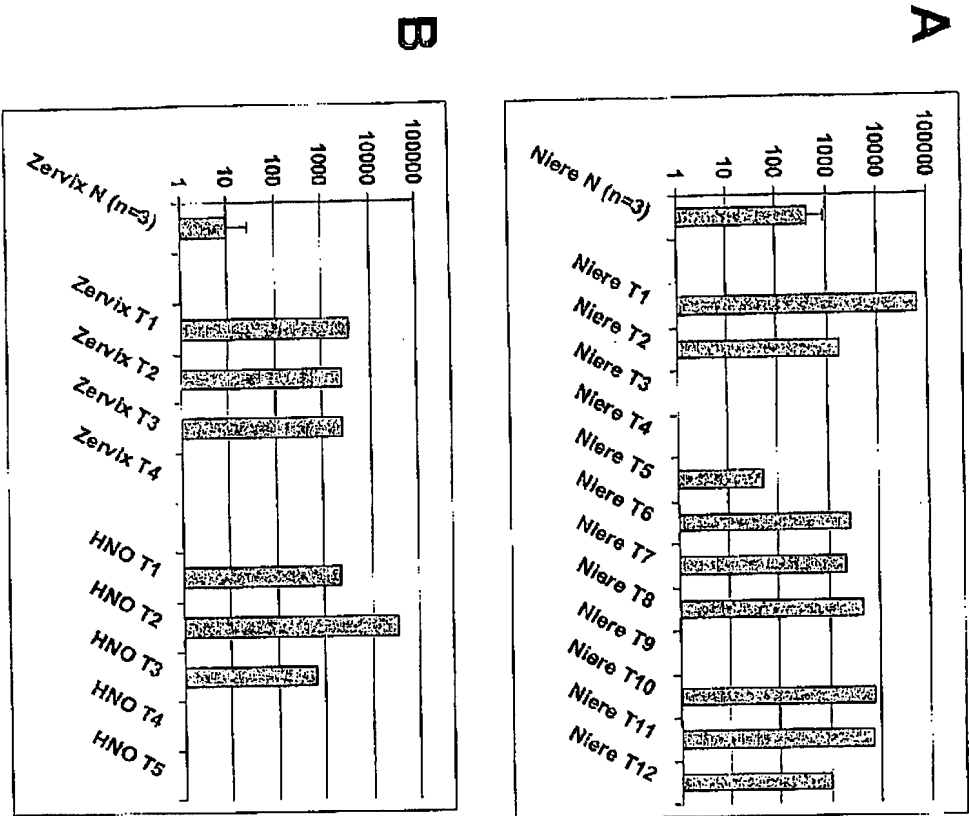


Abb. 26

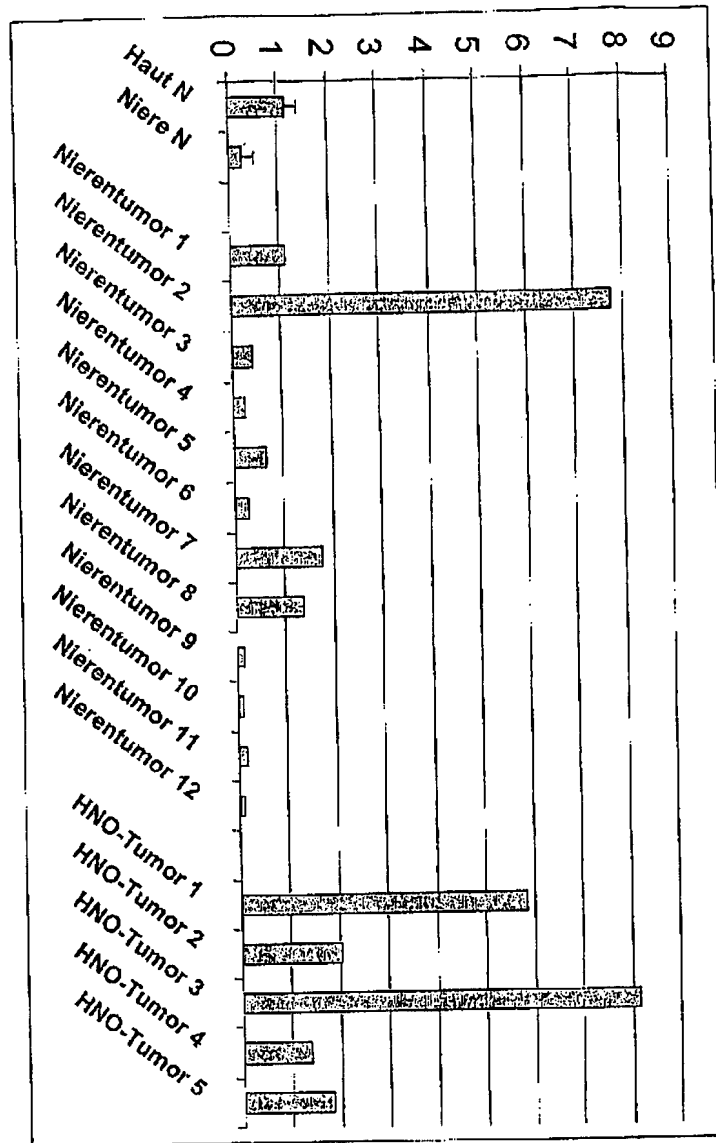


Abb. 27

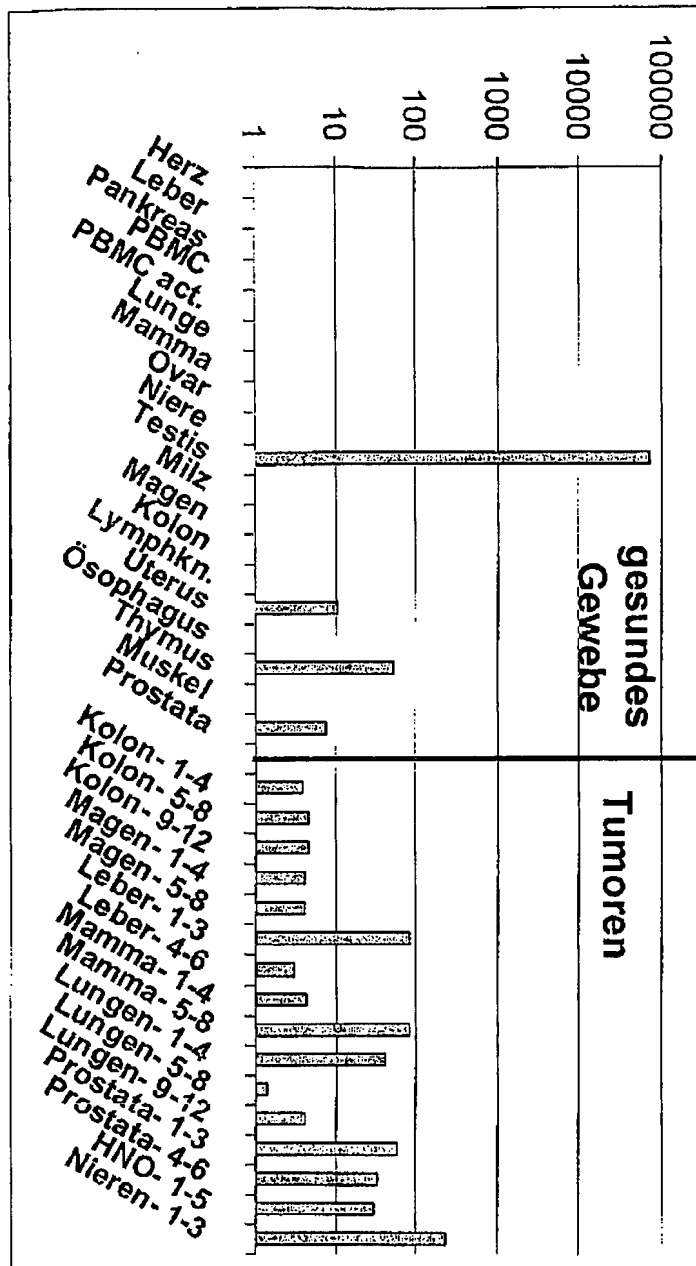


Abb. 28

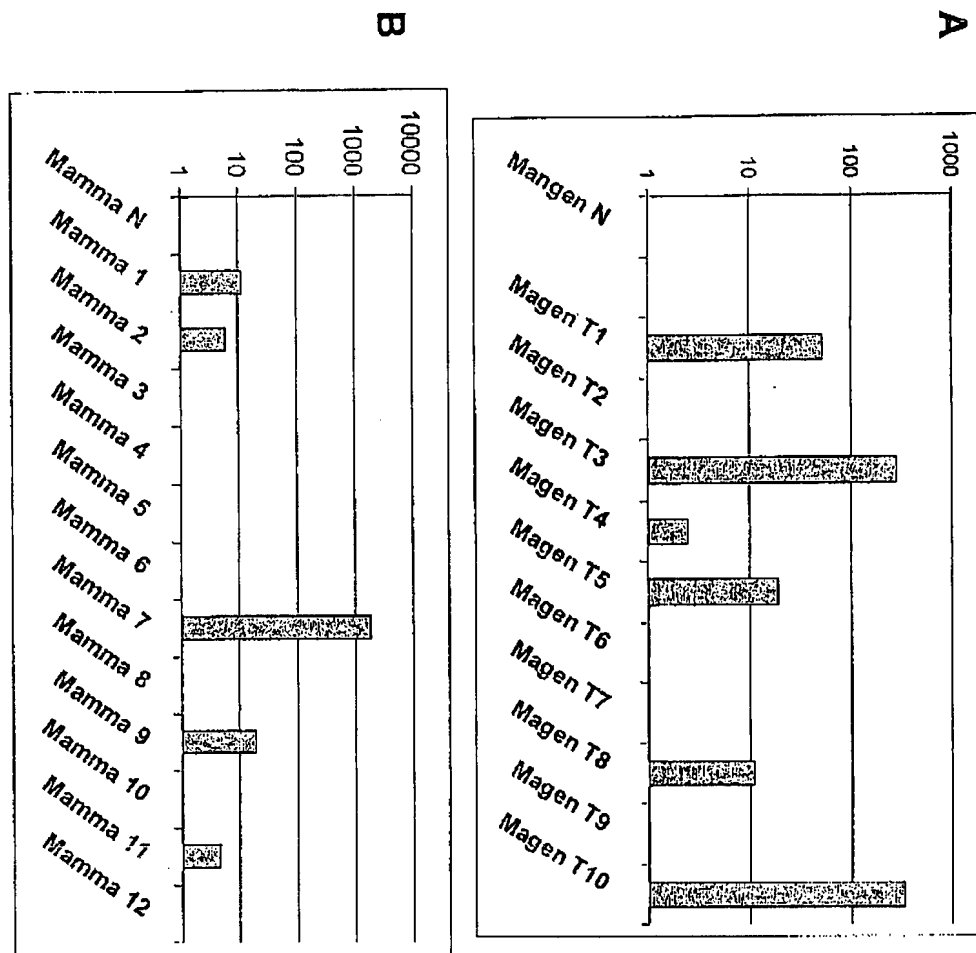


Abb. 29

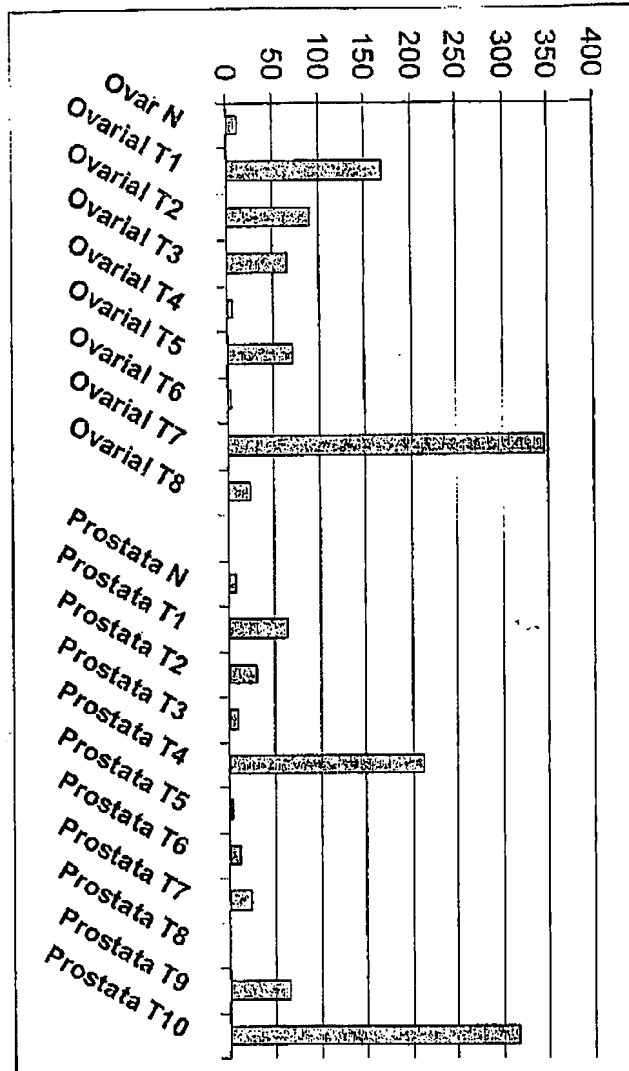


Abb. 30

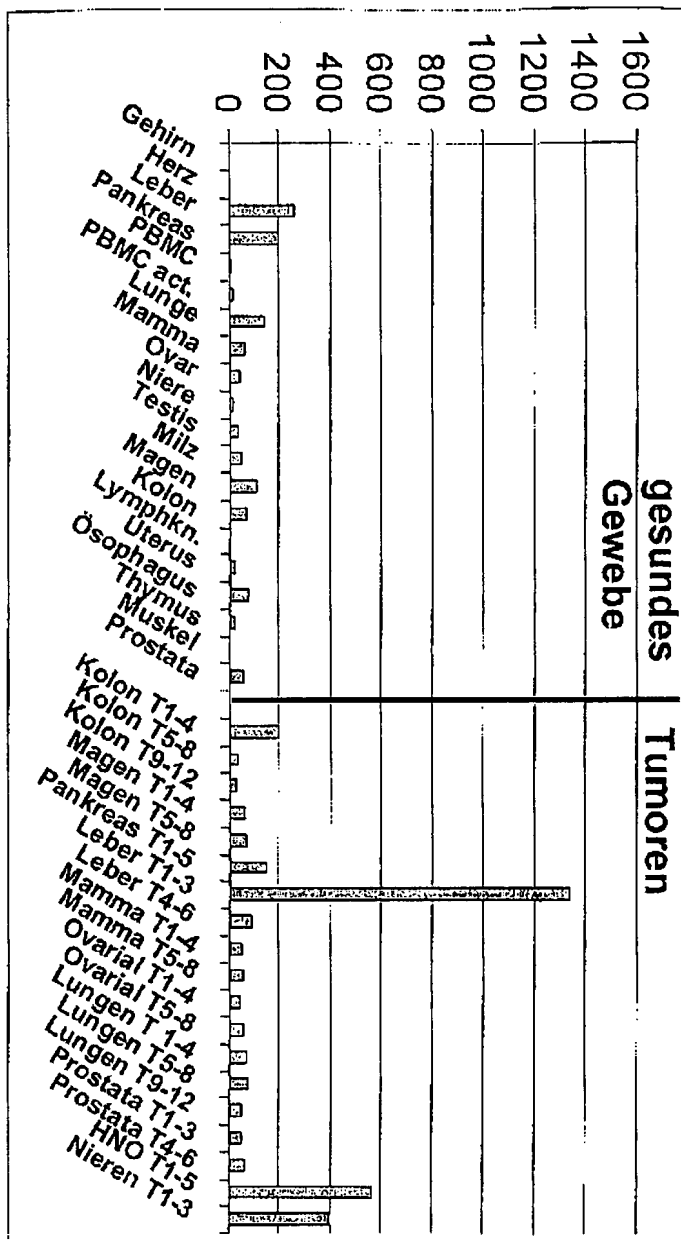


Abb. 31

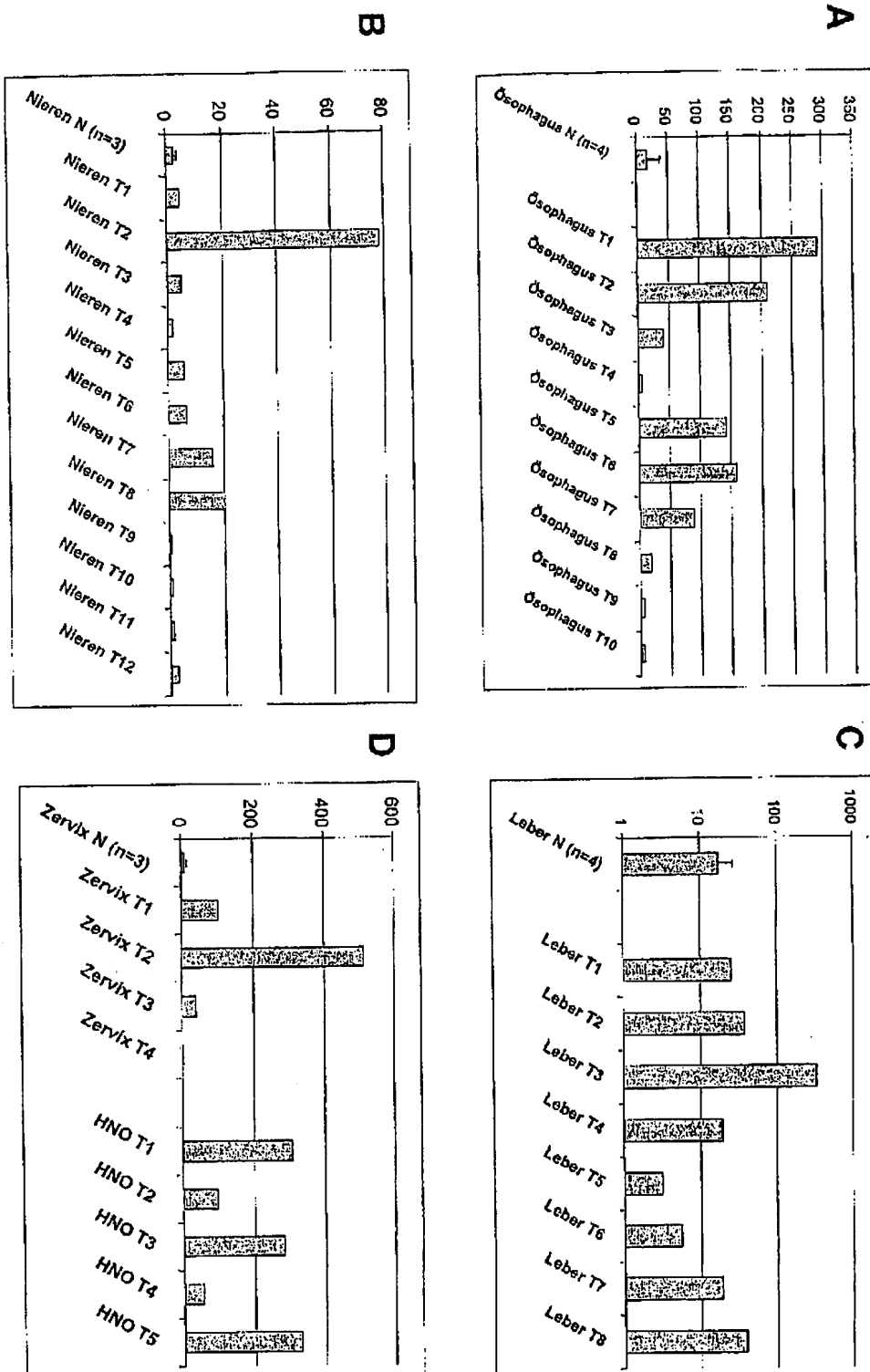


Abb. 32

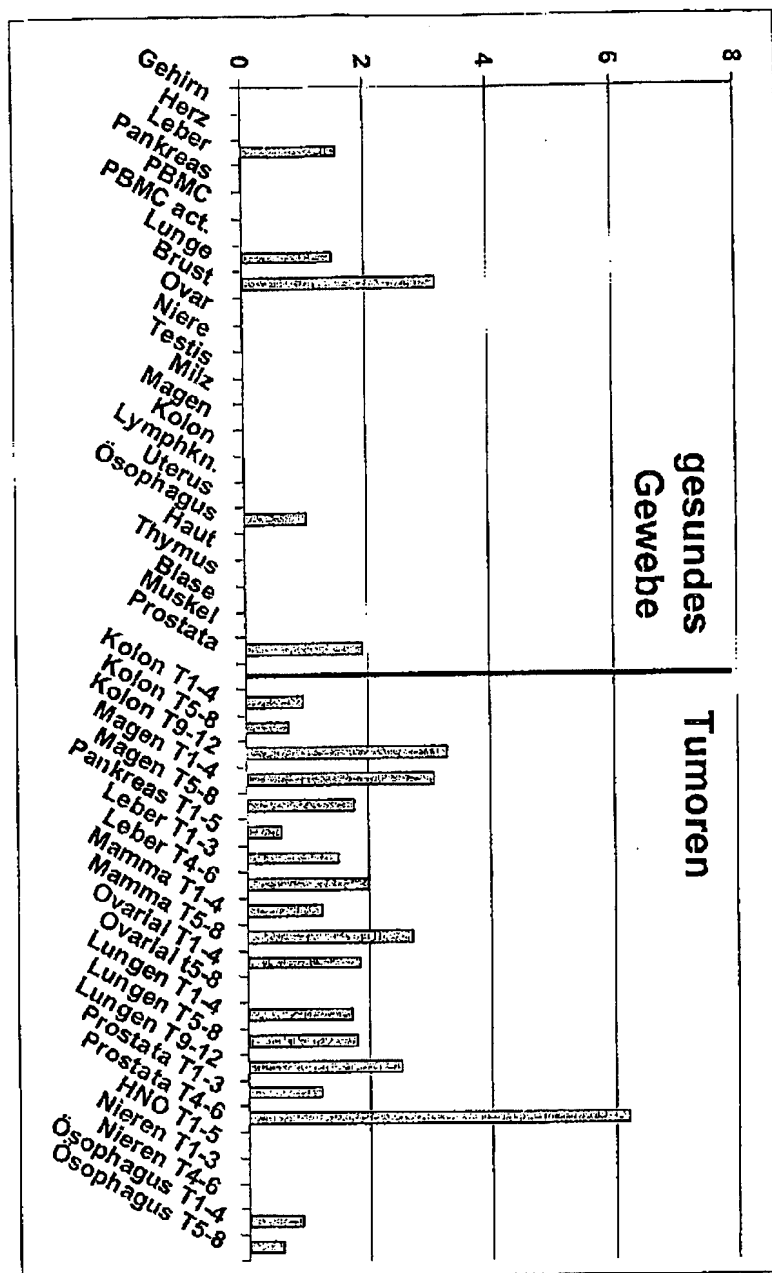


Abb. 33

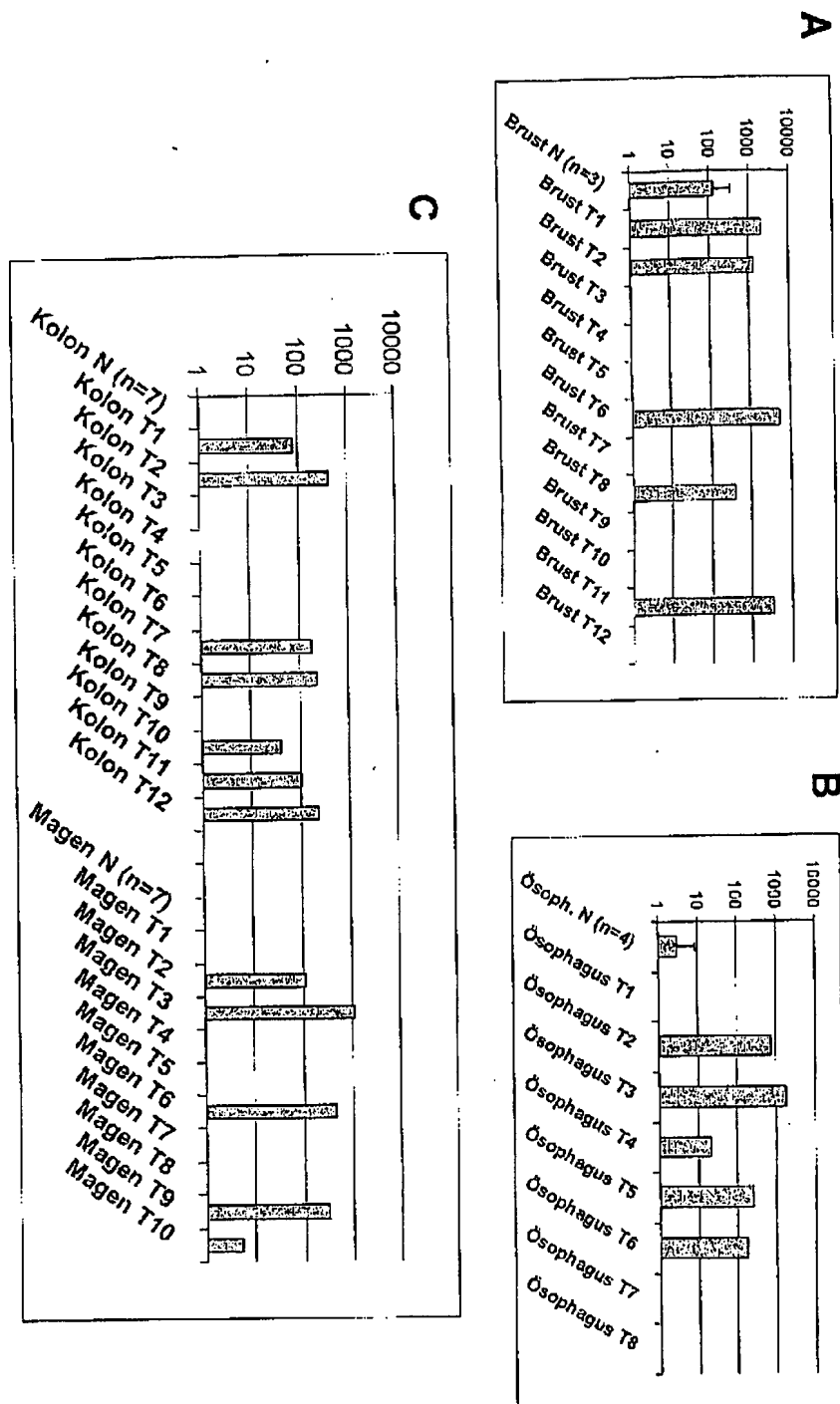
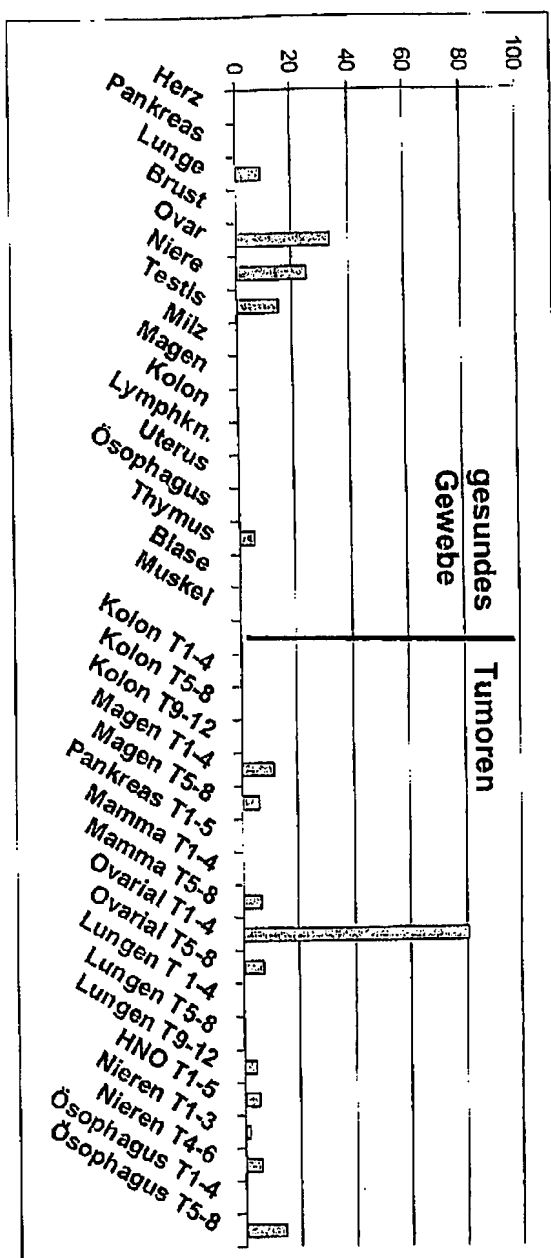


Abb. 34

A



B

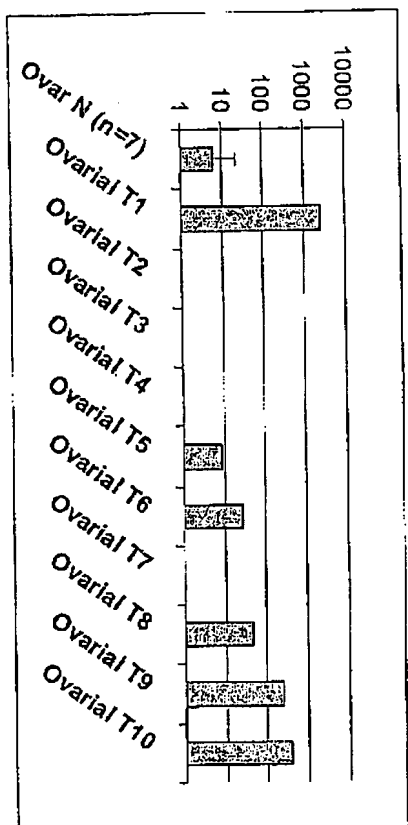


Abb. 35

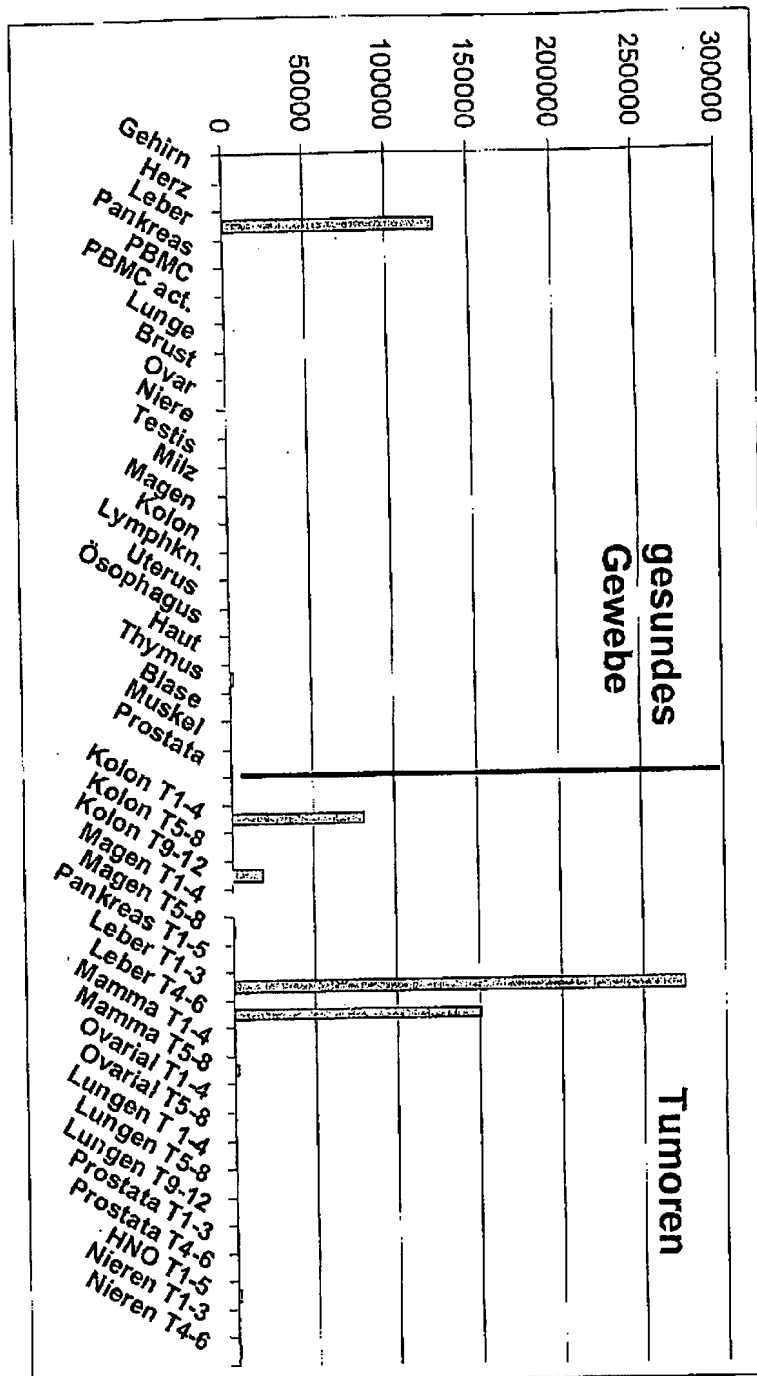


Abb. 36

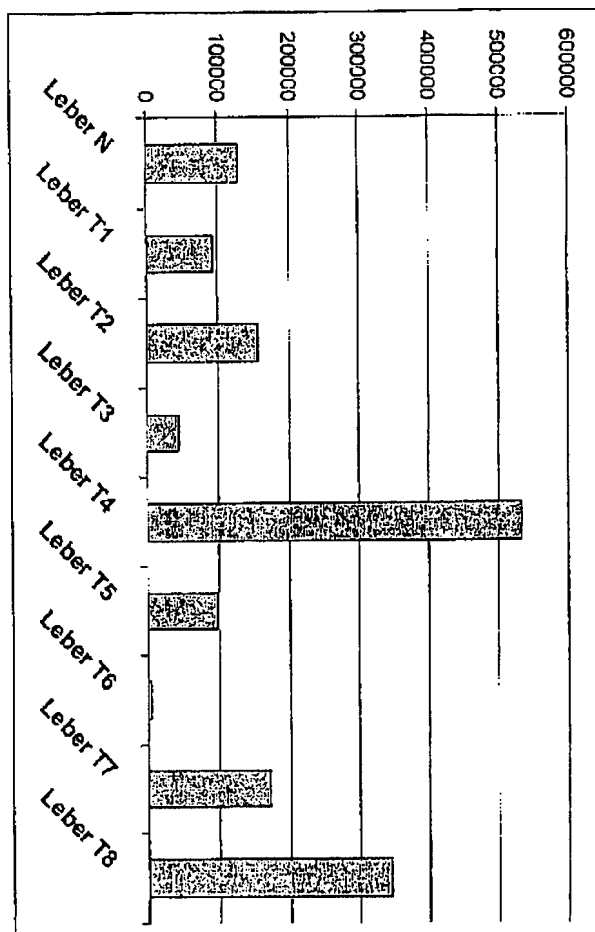


Abb. 37

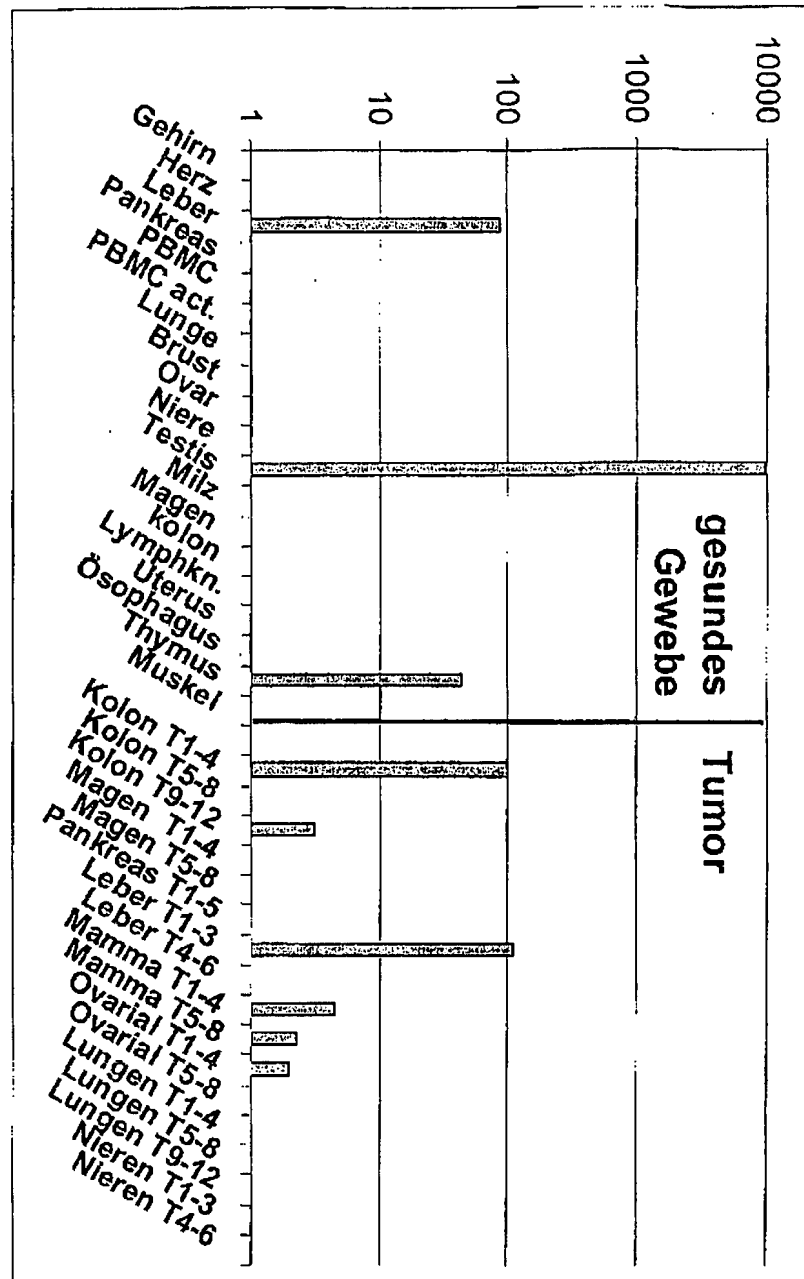


Abb. 38

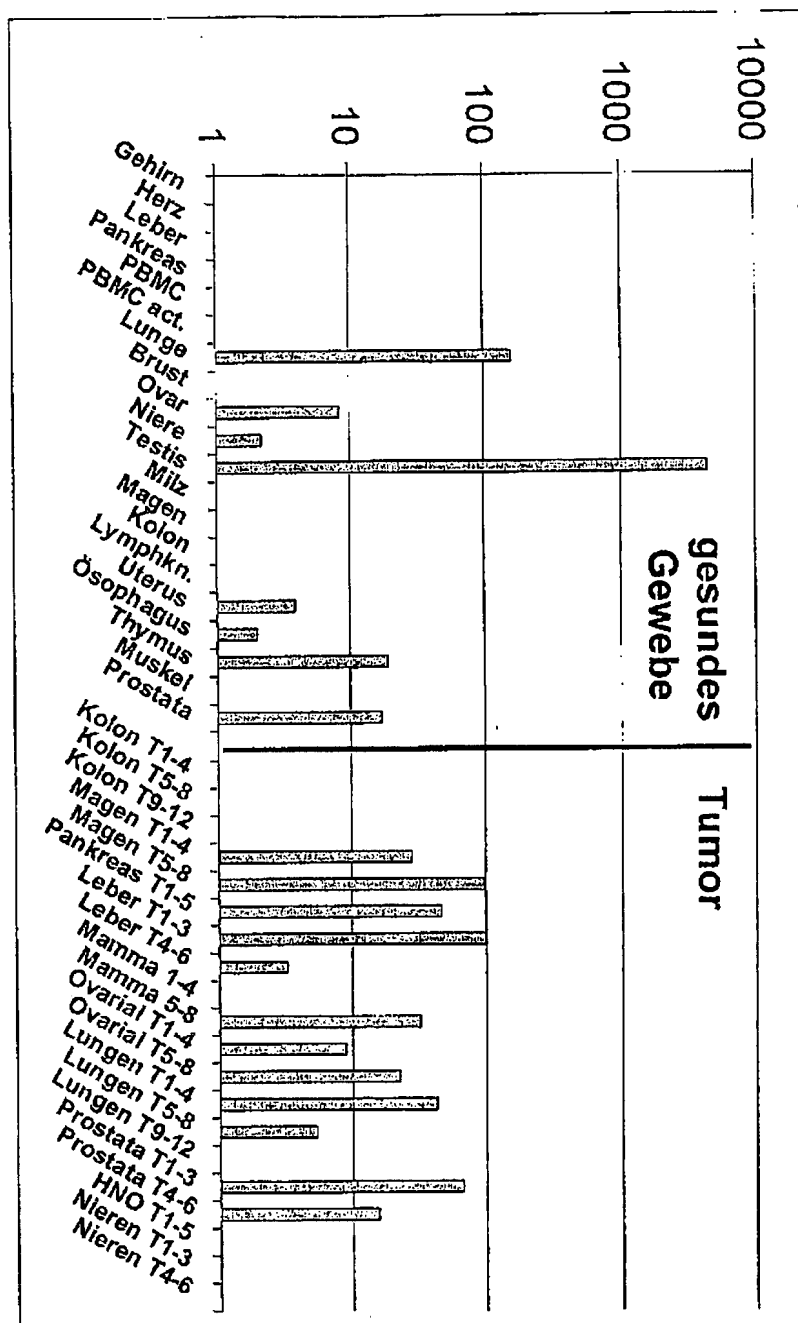


Abb. 39

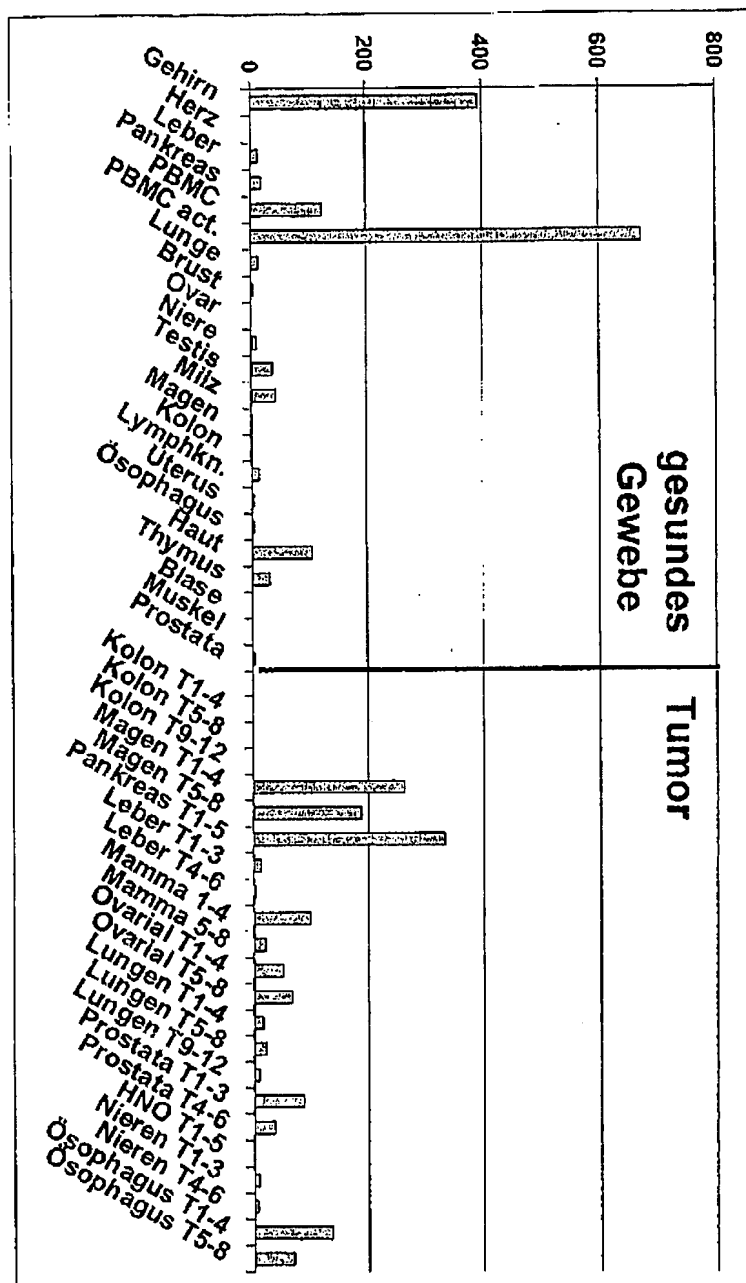
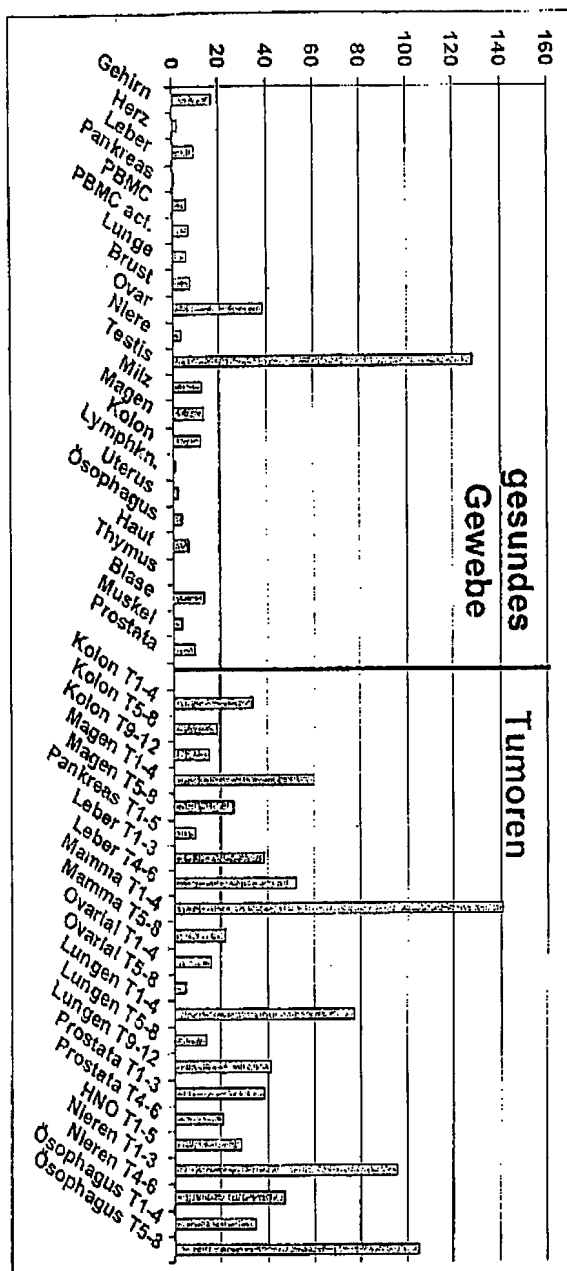


Abb. 40

A



B

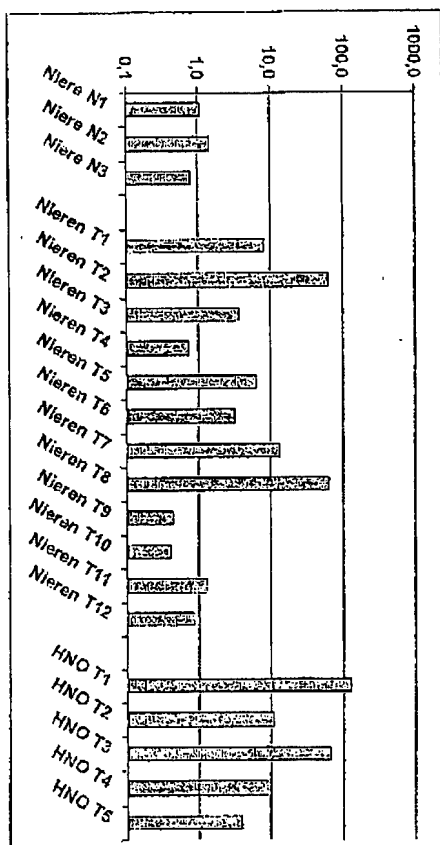


Abb. 41

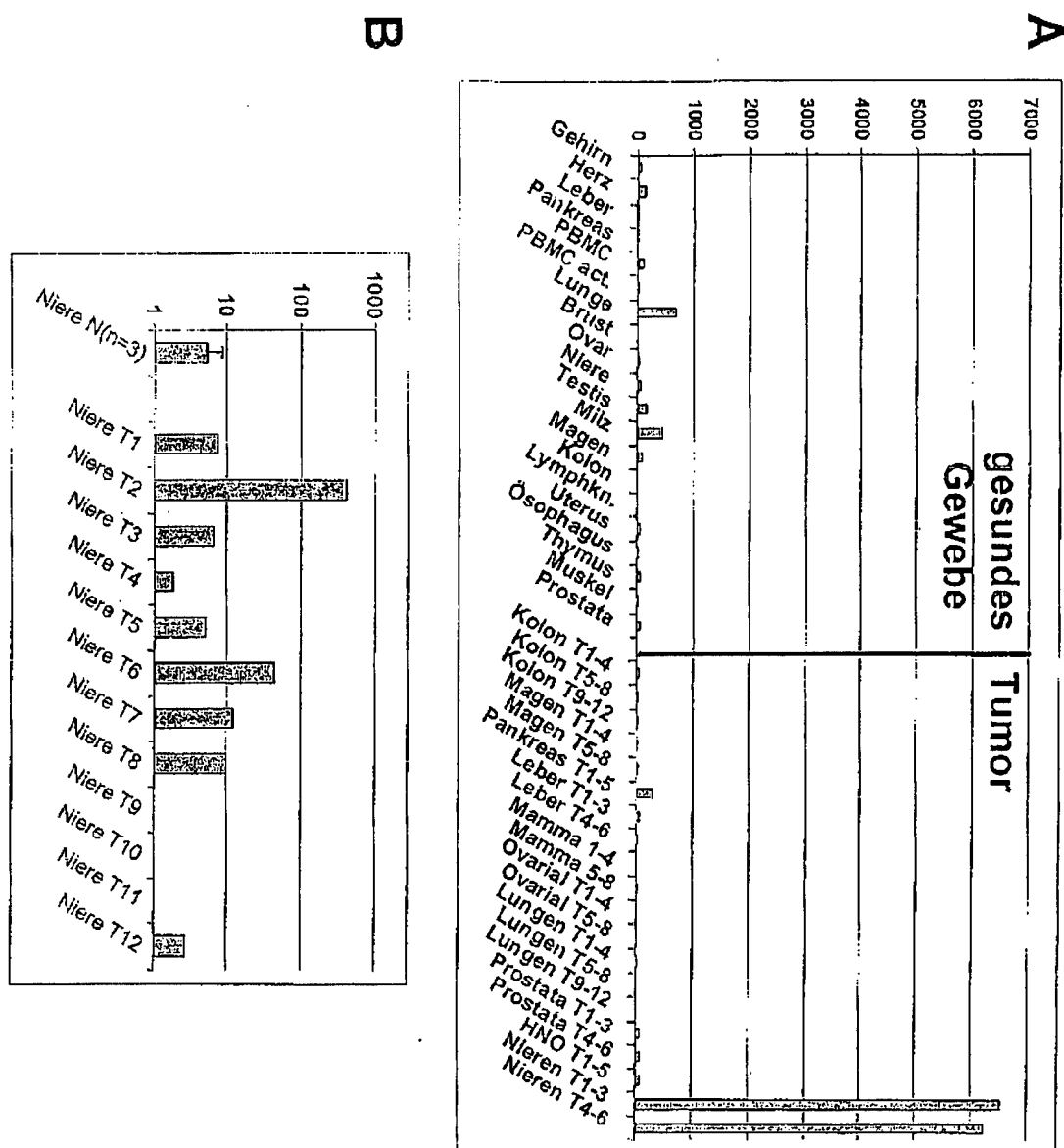


Abb. 42

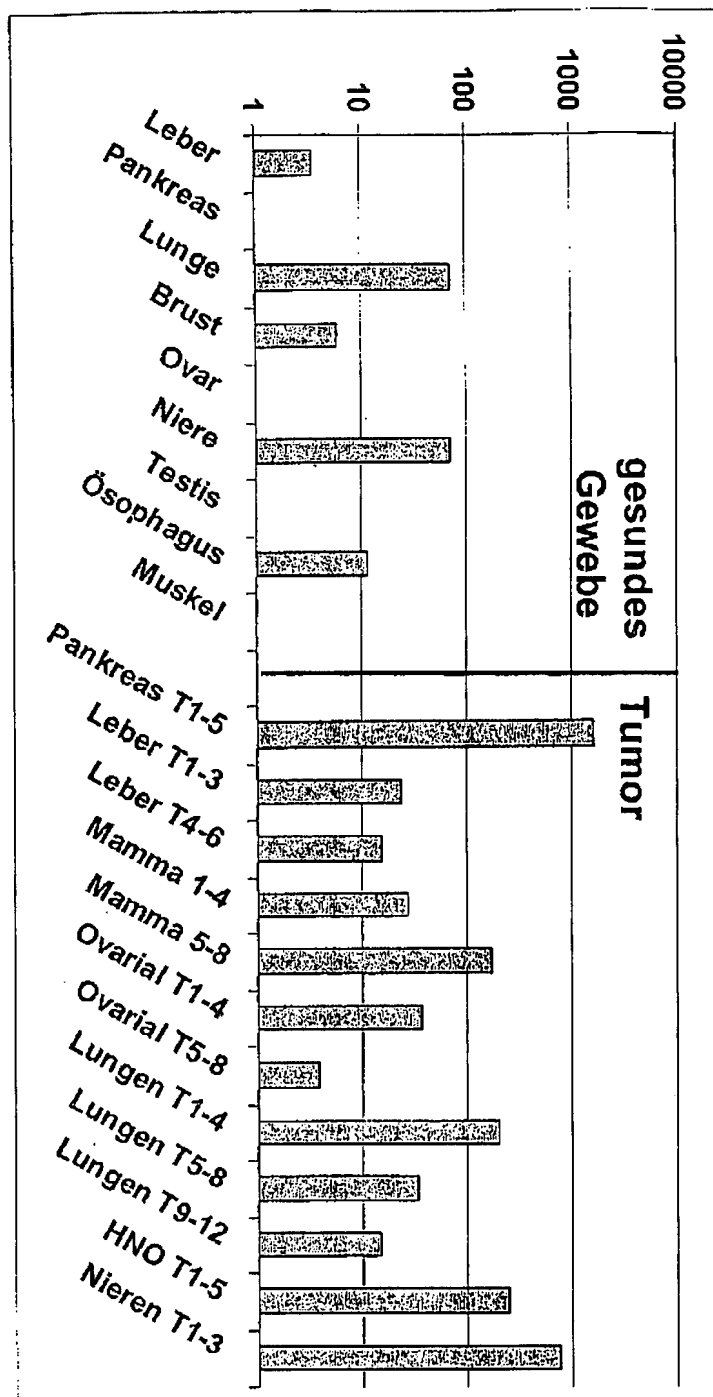
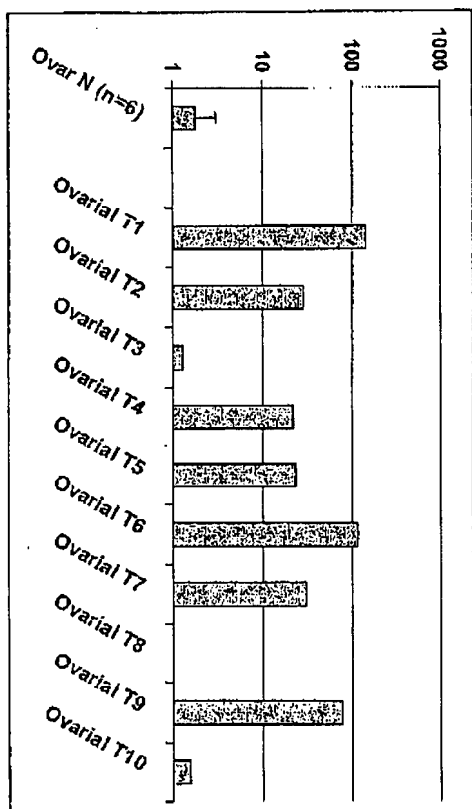


Abb. 43

B



A

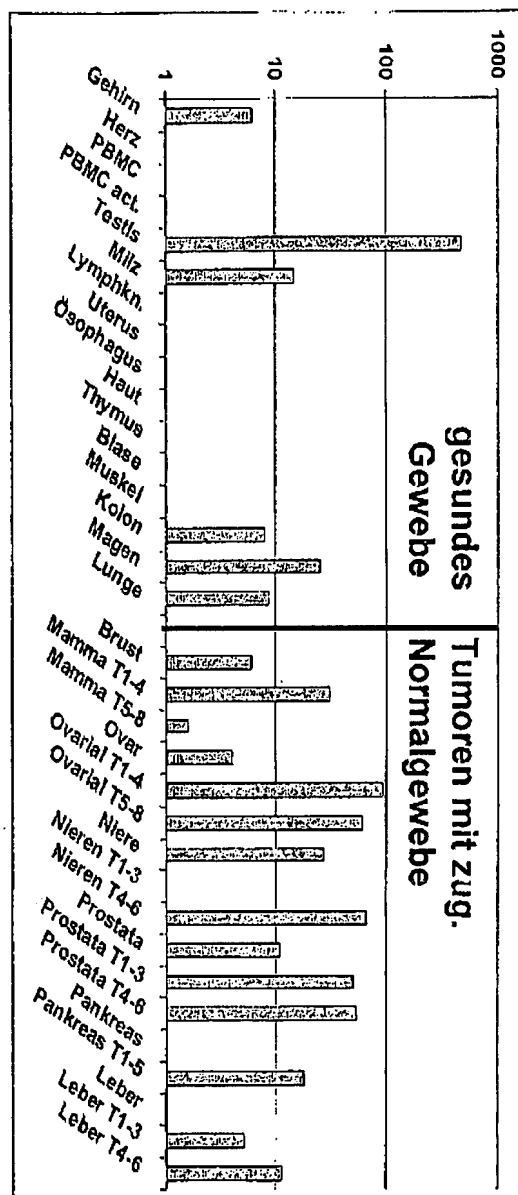


Abb. 44

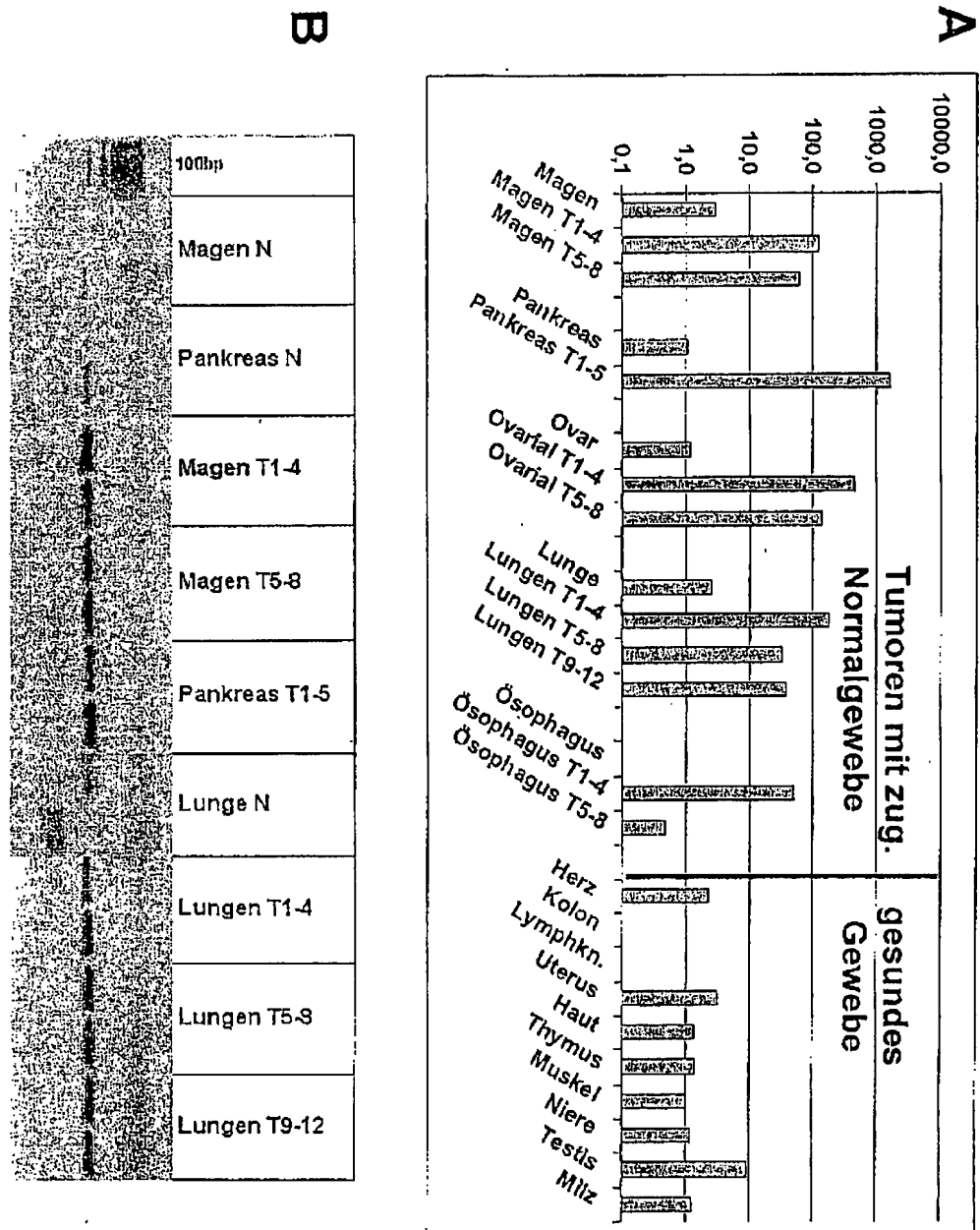


Abb. 45

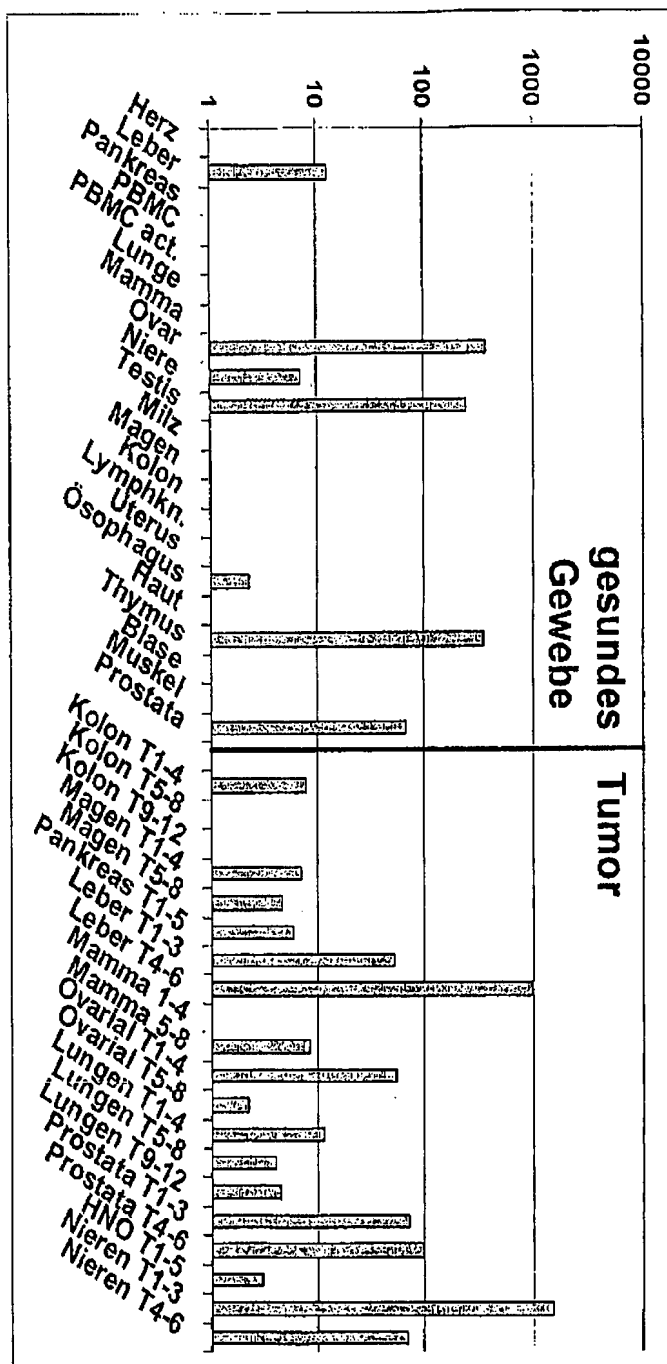


Abb. 46

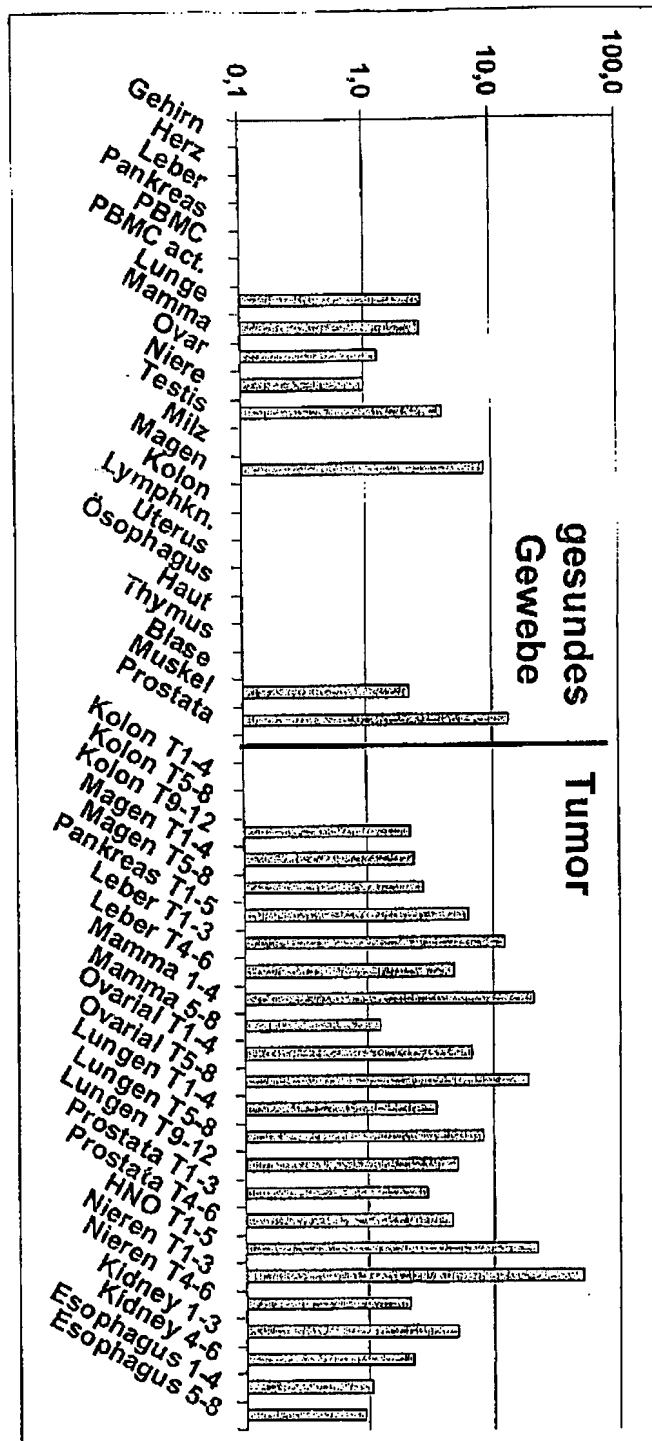


Abb. 47

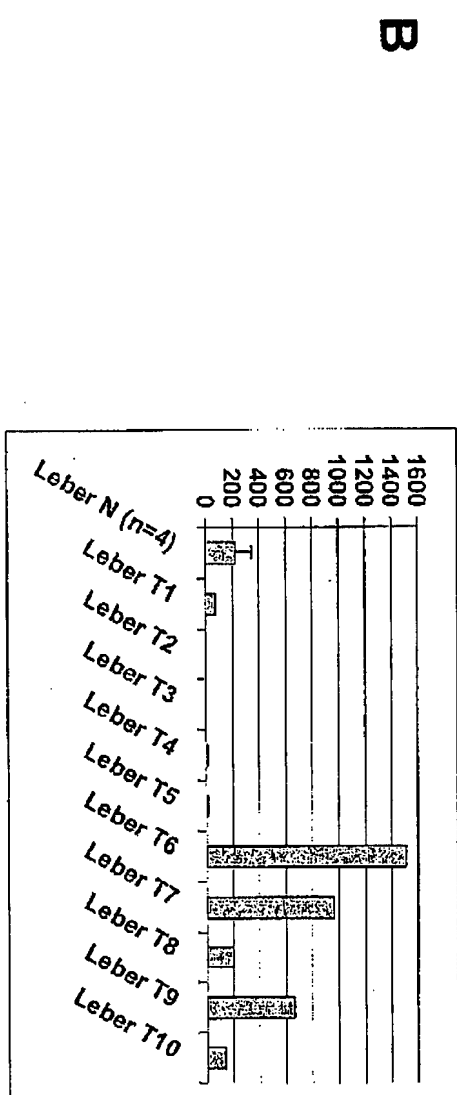
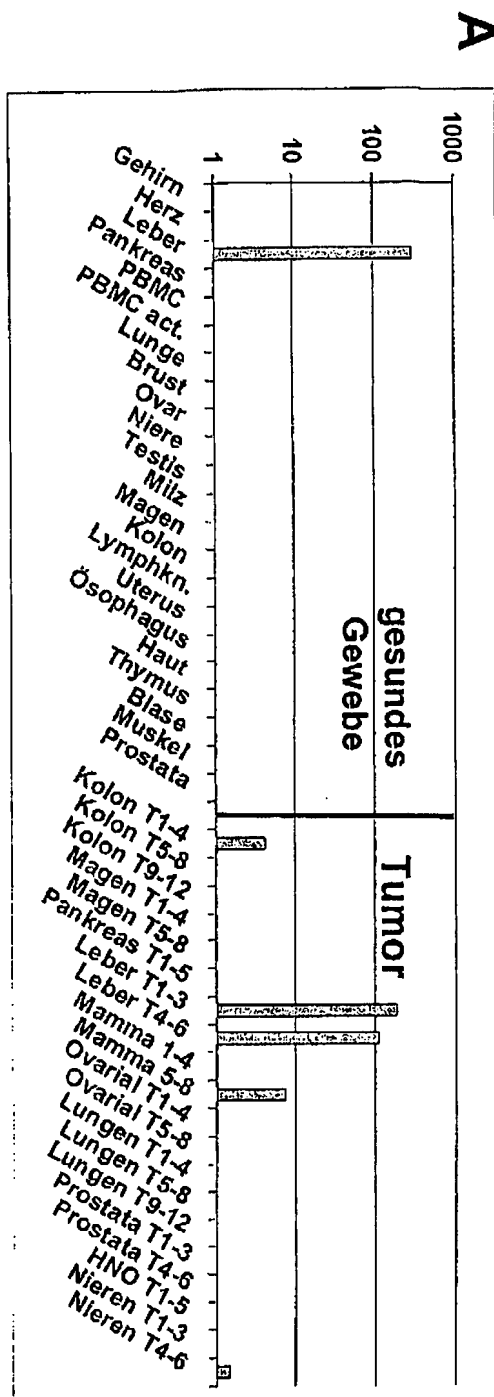


Abb. 48

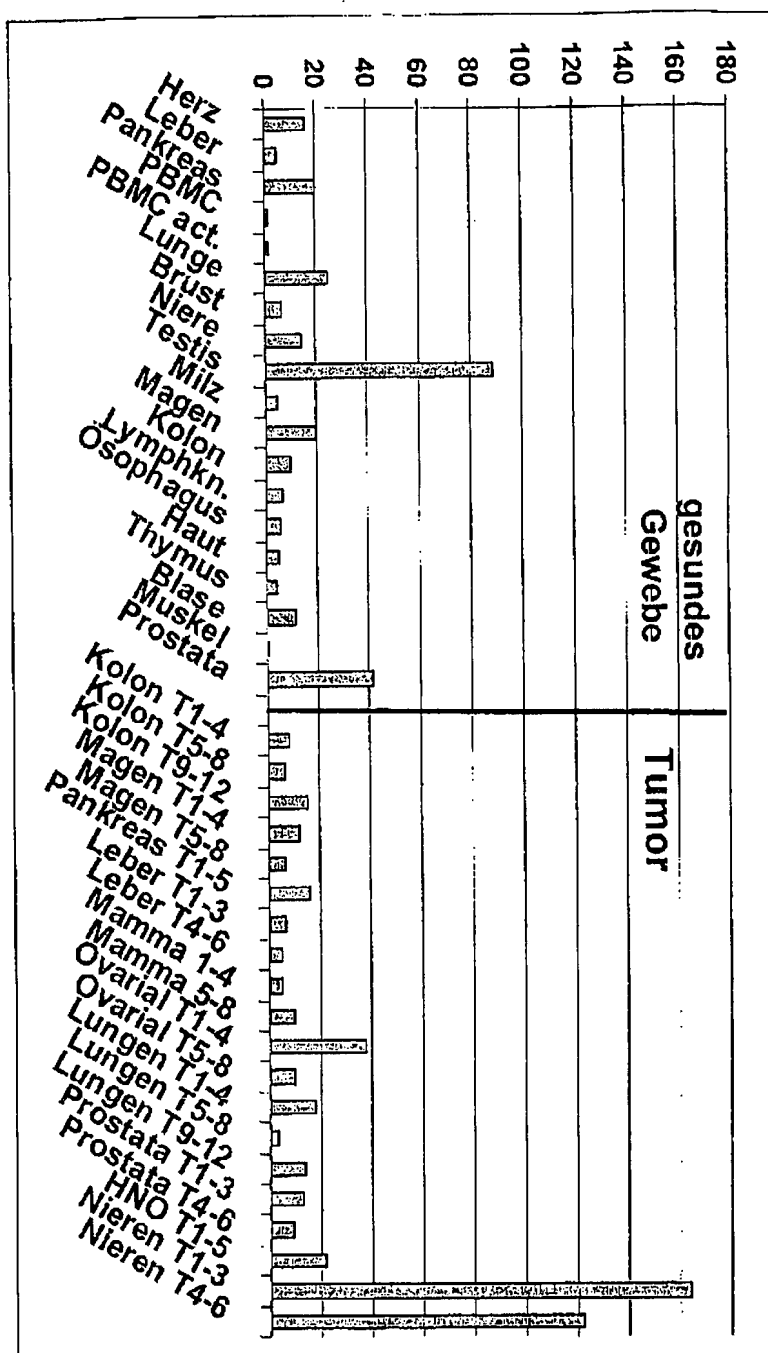
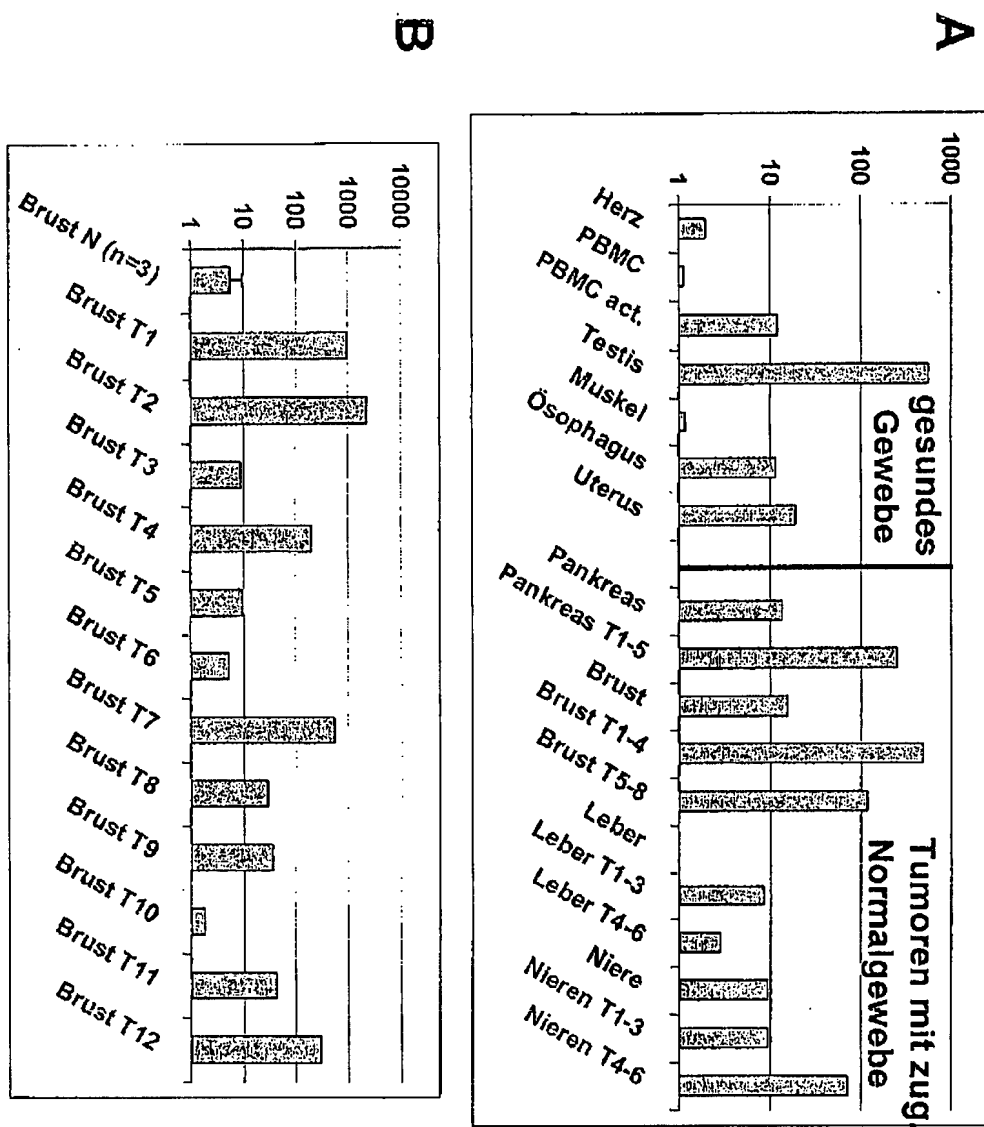


Abb. 49



342-10PCT.txt
SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ganymed Pharmaceuticals AG

<120> Identifizierung von tumorassoziierten Zelloberflächen-Antigenen für die Diagnose und Therapie

<130> 342-10PCT

<150> DE 103 44 799.7

<151> 2003-09-26

<160> 312

<170> PatentIn Version 3.1

<210> 1

<211> 920

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

tctgtagagg ggaatggctg ctgtgtcatg ggggtgcatg agcagcccag tggagaggtg      60
cacttggtga gaaaccgatg cctctgccaa ccacctgcac taacctgctg ggtctgagac      120
tgagccactt tggagactga tcttgagca ccagtcaagc ccttagctgg ctgcagccac      180
agccaacaac aagactgcaa cctcctgggg gatcctgagc cagaatcccc tggctaaatt      240
gctccttgat tcttaaccca cagaaattgt gtaagacctc catcaggtgt cgacaaggaa      300
gatcccagta gggcaggaga caggagcacc tctgctgtgg ccaatgcagg aatgctggcc      360
atcattgctt ctgctgggcg actgagaagc atcaccact tccccagaac cttttttacg      420
tggagtga aa actttaaggg gctgtccagc taaacctcca acctccagat cccatgccaa      480
tttctctgct tctgcaaaag gacttcaagt gaaagacatc tgcagctgtg aacgggggta      540
aaacctctcc tgccccaggc cccaagcaag gatttcccta gcggggagga aggtagaatc      600
gagagacctc taacctggg agaggagga gggaaatctc cgaggaccag ggttatgcaa      660
caacacaagg gaagtacctg ctgggttctg ggggttgggg aaggaaaatc cctactgccc      720
caagagccag cccgaacct aaggcacagc ttatactggc cccggggcct gggggggcac      780
gaaaaccttg aaaaaggggc gccttcccag cttccccggg ggtaagggtt ttacccccca      840
gagggggggg gaaaaatccg agtgggatct ttcccaaccg ccgaagacta aaacctttaa      900
acccccaaag aaaccttcta                                     920

```

<210> 2

<211> 88

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

Arg Arg Phe Leu Trp Gly Phe Lys Gly Phe Ser Leu Arg Arg Leu Gly
1           5           10          15

```

```

Lys Ile Pro Leu Gly Phe Phe Pro Pro Pro Leu Gly Gly Lys Ala Leu
20           25           30

```

342-10PCT.txt

Thr Pro Gly Glu Ala Gly Lys Ala Pro Leu Phe Gln Gly Phe Arg Ala
 35 40 45

Pro Pro Gly Pro Gly Ala Ser Ile Ser Cys Ala Leu Gly Ser Gly Leu
 50 55 60

Ala Leu Gly Ala Val Gly Ile Phe Leu Pro Gln Pro Pro Glu Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Tyr Phe Pro Cys Val Val Ala
 85

<210> 3
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 3
 gcagccacag ccaacaacaa ga 22

<210> 4
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 4
 acagcagagg tgctcctgtc tcctg 25

<210> 5
 <211> 2856
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 5
 atggccaaaa gaaatctcag cactgtgaca gagttcattc ttgtagtctt cacagatcac 60
 cctgaactgg cagttccact ctctctagtg tttctcagtt tctatcttgt cacttttctg 120
 ggggaatgggg ggatgatcat tctaatacaa gtggatgccc aactccacac ccccggtgtac 180
 ttcttctctga gccaccttgc ttctctggat gcctgctgtg cctcagtaat caccctcag 240
 attctggcca cactggccac agacaagaca gttatctcct atggctgccg tgctgtgcag 300
 ttctctttct tcaccatag tgcaggcaca gagtggtacc tgctgtcagt gatggcctat 360
 gaccgctttg ttgccattag caatccactg cactgtaaca tgaccatgac tccaggtacc 420
 tgcagggtct ttttggccag tgccttcac tgtggggtgt caggggcat tctgcatacc 480
 acgtgcacct tcaccctctc cttctgttgt gacaatcaga tcaacttctt cttctgtgac 540
 ctccacccc tgctgaagct cgctgcagc agcatgacac aaactgagat tgtcattctc 600

342-10PCT.txt

ctttgtgcaa aatgcatggt cctagccaat gtcattggta tcctgatctg ctacatgctc	660
attatcagag ccattttgag ggtgaagtcg gcaggaggcc tcctgatagc atctgctcat	720
ttcgatgcat atgtatatga gacaggcatc aactacaaca cagtttatgg ctcaggaaag	780
gcagtagggg ggtcctggag gagcctgcgg gaaaccaacc acatgagacc aggaaatact	840
tcaaaacact cagcagccca gctgcatcaa tgcctcatcc agcaagttgg caggtggccc	900
ttgcagagca tgcccttccc cgtttctgca gggccacctt ataagtcagt gcagcctctc	960
cctggagacc cccggcctct cctgtgcatc accggattat ttctgacttt gaagatgatg	1020
gggtgtgggc ccaggaggcc caggagacgg aagtctgact tcttcataaa cacagaccct	1080
ggtgcagggt caccagaaga acagagggtg ggatgggaag ggcattcttc ccactcctat	1140
accctggggc tgtctctgcc agtcaacttc ggctgaaat gtcattggtg gacactatct	1200
ggacccccag ctacctgcca acgtccagac ctgcagacac cttctccacc aaaggagata	1260
tgttcattcg ggctgcgacc ctttacacac agcgctggac cagacagaag tcaagttcca	1320
gcagcctccg gagcagccac tatgctgaca aaggggtgc ccgacatcac tgtgggactg	1380
cagatttatg actcctgcat ctcagggatc caggctctgg ggagcaccct ggccctgctg	1440
tccaatcagc ttccaccac aaccaactat gcttgtggct cccagcaaca tctcctgggc	1500
gtggttggag ggatgacctt cctggagtca gagcccatgt ctgagctgct ctccatctac	1560
agagtccttc agggccaaag actcacaaa aactttgaag taaaagaact tgtctgcaca	1620
tatctggtag gacagcttcc ttatggcctg gtcagttatg acaacagcaa ctttgagtgg	1680
ctggatcagc agctgcagaa gcagatcggg ggcgaggggac ttctgttgg cgctgcgccc	1740
agccgtgtag ccaggcaaca gtctgatgag gaagctgtgg gaggagtgca gggatacagg	1800
tggctctggat taggggcttc catccaaagt gccagagaag gggcttggca tcgcacaggg	1860
ctggagaaca tgaccactgc ccacctgtct gccttcaaac ttctgatct aactgccact	1920
taccaagcct acctggcagc caaagccctg tgggttgctt atcagaactt gatgtcctgc	1980
tctgagagag agggaccatt cctgggaggc acgtatgcca atgcatggga agccaggctt	2040
tctcaggita acttcaccac caaagcccaa gaagaggttt tcttcgcaa agatggggaa	2100
gtgctgacaa cgtttgacat taaaaacatc tatgttctcc cagacctgtc aggacagaca	2160
gccattgttg gacactttga cttcagagca ctttctggaa aagagcttct gttggatgac	2220
agcgcaattg tctgggcaga aggacctta aagattagag ctgagagaac cctaagaacc	2280
aagaccacac agcacctctc acatcccaag ctccaggagt cccttctct gtctgcaacg	2340
aaaaacgtcc tgtgaaacc aggaagtcaa ccctatttga gaagtcaaaa tgctgctaca	2400
aaagccttcc ctgaccaga agagaaatcg caatgtcacc agtttctctt tctcccttca	2460
gatagtgttg catgtcagaa gtgctctgac aaccagtggc ccaatgtgca gaaggcgag	2520
tgcatcccca aaaccttga cttctgttct tatcacaagc cccttgacac agcgttggct	2580
gtctgcacag ccctgctctt tctccttgcc ctggccatct taggcattct ccatgttgtc	2640

4/223

342-10PCT.txt

tgctcctgtg tctgggtgtc cttcatacct gccacatgc atgccacag caaagacacc	2700
atggccatgg aggtctttgt catcttggca tcagcaggag gcctcatgtc ctccctcttc	2760
ttttccaaat gctacatcat ccttctccat cctgaaaaga acacaaaaga ccaaattgtt	2820
ggccggcatc atcgcaagtg ggaaaaactg aagtga	2856

<210> 6
 <211> 951
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Lys Arg Asn Leu Ser Thr Val Thr Glu Phe Ile Leu Val Val
 1 5 10 15

Phe Thr Asp His Pro Glu Leu Ala Val Pro Leu Phe Leu Val Phe Leu
 20 25 30

Ser Phe Tyr Leu Val Thr Phe Leu Gly Asn Gly Gly Met Ile Ile Leu
 35 40 45

Ile Gln Val Asp Ala Gln Leu His Thr Pro Val Tyr Phe Phe Leu Ser
 50 55 60

His Leu Ala Phe Leu Asp Ala Cys Cys Ala Ser Val Ile Thr Pro Gln
 65 70 75 80

Ile Leu Ala Thr Leu Ala Thr Asp Lys Thr Val Ile Ser Tyr Gly Cys
 85 90 95

Arg Ala Val Gln Phe Ser Phe Phe Thr Ile Cys Ala Gly Thr Glu Cys
 100 105 110

Tyr Leu Leu Ser Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Ile Ser Asn
 115 120 125

Pro Leu His Cys Asn Met Thr Met Thr Pro Gly Thr Cys Arg Val Phe
 130 135 140

Leu Ala Ser Ala Phe Ile Cys Gly Val Ser Gly Ala Ile Leu His Thr
 145 150 155 160

Thr Cys Thr Phe Thr Leu Ser Phe Cys Cys Asp Asn Gln Ile Asn Phe
 165 170 175

Phe Phe Cys Asp Leu Pro Pro Leu Leu Lys Leu Ala Cys Ser Ser Met
 180 185 190

Thr Gln Thr Glu Ile Val Ile Leu Leu Cys Ala Lys Cys Met Phe Leu
 195 200 205

342-10PCT.txt

Ala Asn Val Met Val Ile Leu Ile Cys Tyr Met Leu Ile Ile Arg Ala
 210 215 220

Ile Leu Arg Val Lys Ser Ala Gly Gly Leu Leu Ile Ala Ser Ala His
 225 230 235 240

Phe Asp Ala Tyr Val Tyr Glu Thr Gly Ile Asn Tyr Asn Thr Val Tyr
 245 250 255

Gly Ser Gly Lys Ala Val Gly Trp Ser Trp Arg Ser Leu Arg Glu Thr
 260 265 270

Asn His Met Arg Pro Gly Asn Thr Ser Lys His Ser Ala Ala Gln Leu
 275 280 285

His Gln Cys Leu Ile Gln Gln Val Gly Arg Trp Pro Leu Gln Ser Met
 290 295 300

Pro Phe Pro Val Ser Ala Gly Pro Pro Tyr Lys Ser Val Gln Pro Leu
 305 310 315 320

Pro Gly Asp Pro Arg Pro Leu Leu Cys Ile Thr Gly Leu Phe Leu Thr
 325 330 335

Leu Lys Met Met Gly Cys Gly Pro Arg Arg Pro Arg Asp Arg Lys Ser
 340 345 350

Asp Phe Phe Ile Asn Thr Asp Pro Gly Ala Gly Ser Pro Glu Glu Gln
 355 360 365

Arg Cys Gly Trp Glu Gly His Pro Ser His Ser Tyr Thr Leu Gly Leu
 370 375 380

Ser Leu Pro Val Asn Phe Gly Leu Lys Cys Pro Trp Trp Thr Leu Ser
 385 390 395 400

Gly Pro Pro Ala Thr Cys Gln Arg Pro Asp Leu Gln Thr Pro Ser Pro
 405 410 415

Pro Lys Glu Ile Cys Ser Ser Gly Leu Arg Pro Leu Thr His Ser Ala
 420 425 430

Gly Pro Asp Arg Ser Gln Val Pro Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr Met
 435 440 445

Leu Thr Lys Gly Leu Pro Asp Ile Thr Val Gly Leu Gln Ile Tyr Asp
 450 455 460

Ser Cys Ile Ser Gly Ile Gln Ala Leu Gly Ser Thr Leu Ala Leu Leu
 465 470 475 480

342-10PCT.txt

Ser Asn Gln Leu Pro Pro Thr Thr Asn Tyr Ala Cys Gly Ser Gln Gln
 485 490 495
 His Leu Leu Gly Val Val Gly Gly Met Thr Phe Leu Glu Ser Glu Pro
 500 505 510
 Met Ser Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Arg Val Pro Gln Gly Gln Arg Leu
 515 520 525
 Thr Lys Asn Phe Glu Val Lys Glu Leu Val Cys Thr Tyr Leu Val Gly
 530 535 540
 Gln Leu Pro Tyr Gly Leu Val Ser Tyr Asp Asn Ser Asn Phe Glu Trp
 545 550 555 560
 Leu Asp Gln Gln Leu Gln Lys Gln Ile Gly Gly Glu Gly Leu Pro Val
 565 570 575
 Gly Ala Ala Pro Ser Arg Val Ala Arg Gln Gln Ser Asp Glu Glu Ala
 580 585 590
 Val Gly Gly Val Gln Gly Tyr Arg Trp Ser Gly Leu Gly Ala Ser Ile
 595 600 605
 Gln Ser Ala Arg Glu Gly Ala Trp His Arg Thr Gly Leu Glu Asn Met
 610 615 620
 Thr Thr Ala His Leu Ser Ala Phe Lys Leu Pro Asp Leu Thr Ala Thr
 625 630 635 640
 Tyr Gln Ala Tyr Leu Ala Ala Lys Ala Leu Trp Val Ala Tyr Gln Asn
 645 650 655
 Leu Met Ser Cys Ser Glu Arg Glu Gly Pro Phe Leu Gly Gly Thr Tyr
 660 665 670
 Ala Asn Ala Trp Glu Ala Arg Leu Ser Gln Val Asn Phe Thr Thr Lys
 675 680 685
 Ala Gln Glu Glu Val Phe Phe Ala Lys Asp Gly Glu Val Leu Thr Thr
 690 695 700
 Phe Asp Ile Lys Asn Ile Tyr Val Leu Pro Asp Leu Ser Gly Gln Thr
 705 710 715 720
 Ala Ile Val Gly His Phe Asp Phe Arg Ala Pro Ser Gly Lys Glu Leu
 725 730 735
 Leu Leu Asp Asp Ser Ala Ile Val Trp Ala Glu Gly Pro Leu Lys Ile
 740 745 750

342-10PCT.txt

Arg Ala Glu Arg Thr Leu Arg Thr Lys Thr Thr Gln His Leu Ser His
 755 760 765

Pro Lys Leu Gln Glu Ser Leu Pro Leu Ser Ala Thr Lys Asn Val Leu
 770 775 780

Trp Lys Pro Gly Ser Gln Pro Tyr Leu Arg Ser Gln Asn Ala Ala Thr
 785 790 795 800

Lys Ala Phe Pro Asp Pro Glu Glu Lys Ser Gln Cys His Gln Phe Leu
 805 810 815

Phe Leu Pro Ser Asp Ser Val Ala Cys Gln Lys Cys Ser Asp Asn Gln
 820 825 830

Trp Pro Asn Val Gln Lys Gly Glu Cys Ile Pro Lys Thr Leu Asp Phe
 835 840 845

Leu Phe Tyr His Lys Pro Leu Asp Thr Ala Leu Ala Val Cys Thr Ala
 850 855 860

Leu Leu Phe Leu Leu Ala Leu Ala Ile Leu Gly Ile Phe His Val Val
 865 870 875 880

Cys Ser Cys Val Trp Val Ser Phe Ile Pro Ala His Met His Ala His
 885 890 895

Ser Lys Asp Thr Met Ala Met Glu Val Phe Val Ile Leu Ala Ser Ala
 900 905 910

Gly Gly Leu Met Ser Ser Leu Phe Phe Ser Lys Cys Tyr Ile Ile Leu
 915 920 925

Leu His Pro Glu Lys Asn Thr Lys Asp Gln Met Phe Gly Arg His His
 930 935 940

Arg Lys Trp Glu Lys Leu Lys
 945 950

<210> 7
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 7
 aggtggtgtg acgctgctgc ta

<210> 8
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

342-10PCT.txt

<220>
 <223> oligonukleotid
 <400> 8
 tcttcttggg ctttggtggt ga 22

<210> 9
 <211> 543
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 ataaagcggg acaacacaga acttcccagt tacaccaggc atcctggccc aaagtttccc 60
 aaatccaggc ggctagaggc cactgcttc ccaactacca gctgaggggg tccgtcccga 120
 gaaggagaa gaggccgaag aggaaacatg aacttctatt tactcctagc gagcagcatt 180
 ctgtgtgcct tgattgtctt ctggaaatat cgccgcttcc agagaaacac tggcgaaatg 240
 tcatcaaatt caactgctct tgcactagtg agaccctctt cttctgggtt aattaacagc 300
 aatacagaca acaatcttgc agtctacgac ctctctcggg atattttaaa taatttccca 360
 cactcaatag ccaggcagaa gcgaatattg gtaaacctca gtatggtgga aaacaagctg 420
 gttgaactgg aacatactct acttagcaag ggtttcagag gtgcatcacc tcaccggaaa 480
 tccacctaata agcgtacagg atgtaatgcc agtggtggaa atcattaaag acactttgag 540
 tag 543

<210> 10
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 Met Asn Phe Tyr Leu Leu Ala Ser Ser Ile Leu Cys Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Val Phe Trp Lys Tyr Arg Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser
 20 25 30
 Ser Asn Ser Thr Ala Leu Ala Leu Val Arg Pro Ser Ser Ser Gly Leu
 35 40 45
 Ile Asn Ser Asn Thr Asp Asn Asn Leu Ala Val Tyr Asp Leu Ser Arg
 50 55 60
 Asp Ile Leu Asn Asn Phe Pro His Ser Ile Ala Arg Gln Lys Arg Ile
 65 70 75 80
 Leu Val Asn Leu Ser Met Val Glu Asn Lys Leu Val Glu Leu Glu His
 85 90 95
 Thr Leu Leu Ser Lys Gly Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser
 100 105 110

9/223

342-10PCT.txt

Thr

<210> 11
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 11
 gtgtgccttg attgtcttct gg

22

<210> 12
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 12
 cctggctatt gagtgtggg

19

<210> 13
 <211> 2761
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 ctaggcctca gtctgtctgc atccagggtgc ttatttaaaac agtgtgttgc tccacaccgc 60
 ctctgtttgt ctgttggcgc gctctccggg ttccaaccaa tgcaagagcc ttggggctgg 120
 cccctgaaacc tgcgaggggc ttccgtccac gtccccagtg gacctaccac cccctccatct 180
 gggaaagcag gccacagcag ccggacaaag gaagctcctc agcctctagt cgcctctctg 240
 tgcatgcaca tcggctactg atctcgccca ctggcacaga cgtgtttatc ggccaaactg 300
 accctcacia aaagctacca ccgaagtggc caggccccca cactgtgata ctacgacac 360
 caactgcagt gagagtccga ggactcccca actggatcca tcgcaccagg gtcaagctca 420
 cccccaaggc agcttcttcc tccaaaacat taacagctaa gtgtttgtct gggccaattt 480
 ctctaccaa gtttaaatta accaacattt tttctttaa accaaaacac aaggaagact 540
 aaccacgtgc ttccaggaat ggctgtatc taccacaacca cttctatac ctctcttcca 600
 accaaaagtc ttaatatggg aatatccctc accacgatcc taatactgtc agtagctgtc 660
 ctgtgtcca cagcagcccc tccgagctgc cgtgagtgtt atcagtcttt gactacaga 720
 ggggagatgc aacaatactt tacttaccat actcatatag aaagatcctg ttatggaaac 780
 ttaatcgagg aatgtgttga atcaggaaag agttattata aagtaaagaa tctaggagta 840
 tgtggcagtc gtaatggggc tatttgcccc agaggggaagc agtggctttg cttcaccaaa 900
 attggacaat ggggagtaaa cactcagggtg cttgaggaca taaagagaga acagattata 960

10/223

342-10PCT.txt

```

gccaaagcca aagcctcaaa accaacaact ccccttgaaa atcgcccgcg gcatttccat 1020
tcctttatata aaaaactata agcagatgca tcccttccta agccaggaaa aaatctgttt 1080
gtagatctag gagaaccatt gtgcttacca tgaatgtgtc caattgttgg gtatgcgggg 1140
gagctttatg agtgaacagt ggctgtggga cgggatatagac attccccctt acttacaggc 1200
atcccaaaac cccagactca ctttactcc tcaggaatgc ccgcagtcct ggacacttac 1260
caaccagta tgagggacgg tgtgcatatc ccgcaagtgg actgataaaa cccatcgcg 1320
cgtaggtgaa aaccgcgcac caaacctaa cagtcaatgc ctccatagct gagtggtggc 1380
caaggttacc ccctggagcc tggctcctt ctaacttaag ctacctcaat tgtgtcttgt 1440
caaaaaaggc ctggtactgt acgaacacca ctaaccctta tgccgcatac ctccgcctaa 1500
gtgtactatg cgacaatcct aggaacacca gctgacaatg gactgccact gacggattcc 1560
tgtggatatg gggaaaccag gcttactcac agctacctta tctactggca ggtacttgct 1620
tcctaggcac aattcaacct ggattctttt tacttccgaa gcaggcgggc aacacctca 1680
gagtccttgt gtatgataac cagagaaaaa tgatccttgg aggtaggagg gagccaaaga 1740
ttgtgagagg acgagtggcc tctgcaacgg atcattgaat actatggtcc tgccacttgg 1800
gcagaggatg gttcatgggg ttatcgact cccatatata tgccaaatag agcgattaga 1860
ctacaagctg ttctagagat aatcactaac caaactgcct cagccctaga aatgctcgcg 1920
caacaacaaa accaaatgcg cgcggcaatt tatcaaaaca ggctggccct agactactta 1980
ttagcagaag agggcgcggt ctgtggttaag tttaacatct ccaattgctg tcttaacata 2040
ggcaataatg gagaagagggt tctggaaatc gcttcaaaca tcagaaaagt agcccggtga 2100
ccagtccaaa cctgggaggg atgggacca gcaaaccttc taggaggggtg gttctcta 2160
ttaggaggat ttaaaatgct ggtggggaca gtcattttca tctactgggt cctcctgttt 2220
ctccccctgt gtatcccat aaaaactctt ttgaaactac agttaacctc ctgacaatcc 2280
agatgatgct cctgctacag cggcacgatg gataccaacc cgtctctcaa gaatacccca 2340
aaaattaagt ttttcttttt ccaagggtgcc cagccacccc ctatgtcacg cctgaagtag 2400
ttattgagaa agtcgtccct tcccccttt ctataacca atagacagga atggaagatt 2460
ctcctcgggg cctgaaagct tgccggatga ataactcctc ctctcaggc ccagtcccaa 2520
ggtacaaact tgcaccagca gcaagatagc agaggcagga agagagctgg ctggaagaca 2580
cgtaccccc gaagatcaag agggaggtcg ccctggtact acatagcagt cacgttaggc 2640
tgggacaatt cctgtttaca gaggactata aaacctctgc cccatctca cttggggctg 2700
atgccatttt aggcctcagc ctgtctgcat gcaggcgctc attaaaacag catgttgctc 2760
c

```

```

<210> 14
<211> 160
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

11/223

342-10PCT.txt

<400> 14

Met Ala Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr Lys
 1 5 10 15

Ser Leu Asn Met Gly Ile Ser Leu Thr Thr Ile Leu Ile Leu Ser Val
 20 25 30

Ala Val Leu Leu Ser Thr Ala Ala Pro Pro Ser Cys Arg Glu Cys Tyr
 35 40 45

Gln Ser Leu His Tyr Arg Gly Glu Met Gln Gln Tyr Phe Thr Tyr His
 50 55 60

Thr His Ile Glu Arg Ser Cys Tyr Gly Asn Leu Ile Glu Glu Cys Val
 65 70 75 80

Glu Ser Gly Lys Ser Tyr Tyr Lys Val Lys Asn Leu Gly Val Cys Gly
 85 90 95

Ser Arg Asn Gly Ala Ile Cys Pro Arg Gly Lys Gln Trp Leu Cys Phe
 100 105 110

Thr Lys Ile Gly Gln Trp Gly Val Asn Thr Gln Val Leu Glu Asp Ile
 115 120 125

Lys Arg Glu Gln Ile Ile Ala Lys Ala Lys Ala Ser Lys Pro Thr Thr
 130 135 140

Pro Pro Glu Asn Arg Pro Arg His Phe His Ser Phe Ile Gln Lys Leu
 145 150 155 160

<210> 15

<211> 21

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 15

cctctagtcg cctctctgtg c

21

<210> 16

<211> 17

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 16

accctgggtgc gatggat

17

<210> 17

<211> 1635

342-10PCT.txt

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

```
gcctgtccct gccttaagtg cctactggat cccgggagcc tgggctggg cctgggcact    60
gcttctctct tggccctca ggccttggga agcagagaga gaacctcttg cagatcccag    120
gctcgtcccc agcacagcag acaccaggaa ggtggccaga gcctcactga gccgaaccga    180
cggccgcccc cccacccagg ctggagccat ggataaatc cgcattgctt tccagcactt    240
ccagtcaagc tcggagtcgg tgatgaatgg catctgcctg ctgctggctg cggtcaccgt    300
caagctgtac tcctcctttg acttcaactg tcctgcctg gtgcactaca atgcactcta    360
cggcctgggc ctgctgctga cggccccgct cgccctgttt ctctgcggcc tcctcgccaa    420
ccggcagttt gtggtgatgg tcgaggagtg gcgcccggcc gcagggcacc ggaggaagga    480
cccaggcatc atcagggtaca tgtgtcctc tgtgtgcag agggcgctgg ccgccccct    540
ggctctggatc ctgctggccc tccttgacgg gaagtgttc gtgtgtgcct tcagcagctc    600
tgtggaccct gagaagtttc tggactttgc caacatgacc cccagccagg tacagctctt    660
cctggccaag gtcccttgca aggaggatga gctggtcagg gatagccctg ctcggaaggc    720
agtgtctcgc tacctgcggt gcctgtcaca ggccatcggc tggagcgtca ccctgctgct    780
gatcatcgcg gccttctctg cccgctgcct gaggccctgc ttcgaccaga cagtcttctt    840
gcagcgcaga tactggagca actacgtgga cctggagcag aagctcttcg acgagacctg    900
ctgtgagcat gcgcgggact tcgcgcaccg ctgcgtgctg cacttctttg ccagcatgcg    960
gagtgagctg caggcgcggg ggctgcgccg gggcaatgca ggcaggagac tcgagctccc   1020
cgcagtgcct gagccccag aaggcctgga tagtggaagt ggaaggccc acctgcgcgc   1080
aatctccagc cgggagcagg tggaccgctt cctaagcacg tggactcca gcaagccgcc   1140
gctggacctg gctgcacccc ccgggctctg cgggggtggc cttagccacc gcgcccctac   1200
cttggcactg ggcacgaggc tgtcacaaca caccgacgtg tagggctcctg gccaggcttg   1260
aagcggcagt gttcgcaggt gaaatgccgc gctgacaaag ttctggagtc ttccaggcc   1320
gtggggaccc cagggcaggc accctaagtc ttgttagcct cttttttaa gtagcccaat   1380
ctctgcctag tttctgggtg tggcctccag cgcgcttcac aaactttaat gtggactcgg   1440
ttcaccgagg gccttggtta atacagggtc agacagtgtg gccaggaccg agtctgagat   1500
tctgcatttt aaacaagctc ctggaggctg atgtgctttt ggtcagtga ccaaactttg   1560
agtagcaaga atctaagtaa atctgccatg ggttctgggt tctagatgtc aattctaaat   1620
aataataatg acctt                                     1635
```

<210> 18

<211> 344

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

342-10PCT.txt

Met Asp Lys Phe Arg Met Leu Phe Gln His Phe Gln Ser Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Ser Val Met Asn Gly Ile Cys Leu Leu Leu Ala Ala Val Thr Val Lys
 20 25 30

Leu Tyr Ser Ser Phe Asp Phe Asn Cys Pro Cys Leu Val His Tyr Asn
 35 40 45

Ala Leu Tyr Gly Leu Gly Leu Leu Leu Thr Pro Pro Leu Ala Leu Phe
 50 55 60

Leu Cys Gly Leu Leu Ala Asn Arg Gln Ser Val Val Met Val Glu Glu
 65 70 75 80

Trp Arg Arg Pro Ala Gly His Arg Arg Lys Asp Pro Gly Ile Ile Arg
 85 90 95

Tyr Met Cys Ser Ser Val Leu Gln Arg Ala Leu Ala Ala Pro Leu Val
 100 105 110

Trp Ile Leu Leu Ala Leu Leu Asp Gly Lys Cys Phe Val Cys Ala Phe
 115 120 125

Ser Ser Ser Val Asp Pro Glu Lys Phe Leu Asp Phe Ala Asn Met Thr
 130 135 140

Pro Ser Gln Val Gln Leu Phe Leu Ala Lys Val Pro Cys Lys Glu Asp
 145 150 155 160

Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys Ala Val Ser Arg Tyr Leu
 165 170 175

Arg Cys Leu Ser Gln Ala Ile Gly Trp Ser Val Thr Leu Leu Leu Ile
 180 185 190

Ile Ala Ala Phe Leu Ala Arg Cys Leu Arg Pro Cys Phe Asp Gln Thr
 195 200 205

Val Phe Leu Gln Arg Arg Tyr Trp Ser Asn Tyr Val Asp Leu Glu Gln
 210 215 220

Lys Leu Phe Asp Glu Thr Cys Cys Glu His Ala Arg Asp Phe Ala His
 225 230 235 240

Arg Cys Val Leu His Phe Phe Ala Ser Met Arg Ser Glu Leu Gln Ala
 245 250 255

Arg Gly Leu Arg Arg Gly Asn Ala Gly Arg Arg Leu Glu Leu Pro Ala
 260 265 270

14/223

342-10PCT.txt

Val Pro Glu Pro Pro Glu Gly Leu Asp Ser Gly Ser Gly Lys Ala His
 275 280 285

Leu Arg Ala Ile Ser Ser Arg Glu Gln Val Asp Arg Leu Leu Ser Thr
 290 295 300

Trp Tyr Ser Ser Lys Pro Pro Leu Asp Leu Ala Ala Ser Pro Gly Leu
 305 310 315 320

Cys Gly Gly Gly Leu Ser His Arg Ala Pro Thr Leu Ala Leu Gly Thr
 325 330 335

Arg Leu Ser Gln His Thr Asp Val
 340

<210> 19
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 19
 gaggaaggac ccaggcatca

20

<210> 20
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 20
 gaaggcacac acgaagcact

20

<210> 21
 <211> 4556
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 21
 gcggccgccc cattcccaga ccggccgccca gccatcttgg ttagctcccg ccgctccgcg 60
 ccgcccggga gtcgggagcc gcggggaacc gggcacctgc acccgctctt gggagtgagt 120
 ggttccagct ggtgcctggc ctgtgtctct tggatgccct gtggcttcag tccgtctcct 180
 gttgcccacc acctcgctcc tgggccgcct gataccccag cccaacagct aaggtgtgga 240
 tggacagtag ggggctggct tctctcactg gtcaggggtc ttctcccctg tctgcctccc 300
 ggagctagga ctgcagaggg gcctatcatg gtgcttgag gcccctggc tgtctcgctg 360
 ttgctgccc gcctcacact gctggtgtcc cacctctcca gctcccagga tgtctccagt 420
 gagcccagca gtgagcagca gctgtgcgcc cttagcaagc accccaccgt ggcctttgaa 480
 gacctgcagc cgtgggtctc taacttcacc taccttgag cccgggattt ctcccagctg 540

342-10PCT.txt

gctttggacc cctccgggaa ccagctcatc gtgggagcca ggaactacct cttcagactc	600
agccttgcca atgtctctct tcttcaggcc acagagtggg cctccagtga ggacacgcgc	660
cgctcctgcc aaagcaaagg gaagactgag gaggagtgtc agaactacgt gcgagtcctg	720
atcgtegccg gccggaaggt gtcatgtgtt ggaaccaatg ctttttcccc catgtgcacc	780
agcagacagg tggggaacct cagccggact attgagaaga tcaatggtgt ggcccgtgc	840
ccctatgacc cacgccacaa ctccacagct gtcatctcct cccaggggga gctctatgca	900
gccacggtca tcgacttctc aggtcgggac cctgccatct accgcagcct gggcagtggg	960
ccaccgcttc gcaactgcca atataactcc aagtggctta atgagccaaa cttcgtggca	1020
gcctatgata ttgggtgtgt tgcatacttc ttcctgcggg agaacgcagt ggagcacgac	1080
tgtggacgca ccgtgtactc tcgctgtggc cgcgtgtgca agaattgacgt ggggggcccga	1140
ttcctgctgg aggacacatg gaccacattc atgaaggccc ggctcaactg ctcccggccg	1200
ggcgaggtcc ctttctacta taacgagctg cagagtgcct tccacttgcc ggagcaggac	1260
ctcatctatg gagttttcac aaccaacgta aacagcatcg cggcttctgc tgtctgcgcc	1320
ttcaacctca gtgctatctc ccaggctttc aatggcccat ttcgctacca ggagaacccc	1380
agggctgcct ggctcccat agccaacccc atccccaatt tccagtgtgg caccctgcct	1440
gagaccggtc ccaacgagaa cctgacggag cgcagcctgc aggacgcgca gcgcctcttc	1500
ctgatgagcg aggccgtgca gccggtgaca cccgagccct gtgtcaccca ggacagcgtg	1560
cgtttctcac acctcgtggt ggacctggtg caggctaaag acacgctcta ccatgtactc	1620
tacattggca ccgagtcggg caccatcctg aaggcgctgt ccacggcgag ccgcagcctc	1680
cacggctgct acctggagga gctgcacgtg ctgccccccg ggcgccgca gcccctgcgc	1740
agcctgcgca tcctgcacag cgccgcgcg ctcttcgtgg ggctgagaga cggcgtcctg	1800
cgggtccac tggagaggtg cgccgcctac cgcagccagg gggcatgcct gggggcccgg	1860
gacccgtact gtggctggga cgggaagcag caacgttgca gcacactcga ggacagctcc	1920
aacatgagcc tctggaccga gaacatcacc gcctgtcctg tgcggaatgt gacacgggat	1980
gggggcttcg gcccattggt accatggcaa ccatgtgagc acttggatgg ggacaactca	2040
ggctcttgcc tgtgtcgagc tcgatactgt gattccccct gaccccgctg tgggggcctt	2100
gactgcctgg ggccagccat ccacatcgcc aactgctcca ggaatggggc gtggaccccg	2160
tgggtcatcgt gggcgctgtg cagcacgtcc tgtggcatcg gcttccaggt ccgccagcga	2220
agttgcagca accctgctcc ccgccaggg ggcgcacatc gcgtgggcaa gagccgggag	2280
gaacggttct gtaatgagaa cagcccttgc ccggtgccca tcttctgggc ttcttggggc	2340
tcctggagca agtgcagcag caactgtgga gggggcatgc agtcgcggcg tcgggcctgc	2400
gagaacggca actcctgcct gggctgcggc gtggagtcca agacgtgcaa ccccgagggc	2460
tgccccgaag tgcggcgcaa cccccctgg acgcccgtggc tgcccgtgaa cgtgacgcag	2520
ggcggggcac ggcaggagca gcggttccgc ttcacctgcc gcgcgcccct tgcagacccg	2580

342-10PCT.txt

cacggcctgc agttcggcag gagaaggacc gagacgagga cctgtcccgc ggacggctcc	2640
ggctcctgcg acaccgacgc cctgggtggag gtcctcctgc gcagcgggag cacctccccg	2700
cacacggtga gcgggggctg ggccgcctgg gggccgtggt cgtcctgctc ccgggactgc	2760
gagctgggct tccgcgtccg caagagaacg tgcactaacc cggagccccg caacgggggc	2820
ctgccctgcg tgggcgatgc tgccgagtac caggactgca acccccaggc ttgccagatt	2880
cggggtgctt ggtcctgctg gacctcatgg tctccatgct cagcttcctg tggtaggggt	2940
cactatcaac gcaccgctc ctgcaccagc cccgcacct cccaggtga ggacatctgt	3000
ctcgggctgc acacggagga ggcactatgt gccacacagg cctgcccaga aggctggctg	3060
ccctggctctg agtggagtaa gtgactgac gacggagccc agagccgaag ccggcactgt	3120
gaggagctcc tcccagggtc cagcgctgt gctggaaaca gcagccagag ccgcccctgc	3180
ccctacagcg agattccgt catcctgcc aacctccagca tggaggaggc caccgactgt	3240
gcagggttca atctcatcca cttgggtggc acgggcatct cctgcttctt gggctctggg	3300
ctcctgacct tagcagtgt cctgtcttgc cagcactgcc agcgtcagtc ccaggagtc	3360
acactggctc atcctgccac ccccaaccat ttgactaca agggcggagg caccggaag	3420
aatgaaaagt acacacccat ggaattcaag accctgaaca agaataactt gatccctgat	3480
gacagagcca acttctaccc attgcagcag accaatgtgt acacgactac ttactaccca	3540
agccccctga acaaacacag cttccggccc gaggcctcac ctggacaacg gtgcttcccc	3600
aacagctgat accgccgtcc tggggacttg ggcttcttgc cttcataagg cacagagcag	3660
atggagatgg gacagtggag ccagtttggg tttctccctc tgcactaggc caagaacttg	3720
ctgccttgcc tgtggggggt cccatccggc ttcagagagc tctggctggc attgaccatg	3780
ggggaaaagg ctggtttcag gctgacatat ggccgcaggc ccagttcagc ccaggctctc	3840
catggttatc ttccaaccca ctgtcacgct gacactatgc tgccatgcct gggctgtgga	3900
cctactgggc atttgaggaa ttggagaatg gagatggcaa gagggcaggc ttttaagttt	3960
gggttgagga caacttcctg tggccccac aagctgagtc tggccttctc cagctggccc	4020
caaaaaaggc ctttgctaca tcctgattat ctctgaaagt aatcaatcaa gtggctccag	4080
tagctctgga ttttctgcc gggctgggccc attgtggtgc tgccccagta tgacatggga	4140
ccaaggccag cgcaggttat ccacctctgc ctggaagtct atactctacc cagggcattc	4200
ctctggctcag aggcagtgag tactgggaac tggaggctga cctgtgctta gaagtccttt	4260
aatctgggct ggtacaggcc tcagccttgc cctcaatgca cgaaagggtg cccaggagag	4320
aggatcaatg ccataggagg cagaagtctg gcctctgtgc ctctatggag actatcttcc	4380
agtgtctgct caacagagtt gttggctgag acctgcttgg gagtctctgc tggcccttca	4440
tctgttcagg aacacacaca cacacacact cacacacgca cacacaatca caatttgcta	4500
cagcaacaaa aaagacattg ggctgtggca ttattaatta aagatgatat ccagtc	4556

17/223
342-10PCT.txt

<211> 1151
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Pro Cys Gly Phe Ser Pro Ser Pro Val Ala His His Leu Val Pro
1 5 10 15

Gly Pro Pro Asp Thr Pro Ala Gln Gln Leu Arg Cys Gly Trp Thr Val
20 25 30

Gly Gly Trp Leu Leu Ser Leu Val Arg Gly Leu Leu Pro Cys Leu Pro
35 40 45

Pro Gly Ala Arg Thr Ala Glu Gly Pro Ile Met Val Leu Ala Gly Pro
50 55 60

Leu Ala Val Ser Leu Leu Leu Pro Ser Leu Thr Leu Leu Val Ser His
65 70 75 80

Leu Ser Ser Ser Gln Asp Val Ser Ser Glu Pro Ser Ser Glu Gln Gln
85 90 95

Leu Cys Ala Leu Ser Lys His Pro Thr Val Ala Phe Glu Asp Leu Gln
100 105 110

Pro Trp Val Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Ala Arg Asp Phe Ser Gln
115 120 125

Leu Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile Val Gly Ala Arg Asn
130 135 140

Tyr Leu Phe Arg Leu Ser Leu Ala Asn Val Ser Leu Leu Gln Ala Thr
145 150 155 160

Glu Trp Ala Ser Ser Glu Asp Thr Arg Arg Ser Cys Gln Ser Lys Gly
165 170 175

Lys Thr Glu Glu Glu Cys Gln Asn Tyr Val Arg Val Leu Ile Val Ala
180 185 190

Gly Arg Lys Val Phe Met Cys Gly Thr Asn Ala Phe Ser Pro Met Cys
195 200 205

Thr Ser Arg Gln Val Gly Asn Leu Ser Arg Thr Ile Glu Lys Ile Asn
210 215 220

Gly Val Ala Arg Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val
225 230 235 240

Ile Ser Ser Gln Gly Glu Leu Tyr Ala Ala Thr Val Ile Asp Phe Ser
245 250 255

Gly Arg Asp Pro Ala Ile Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Gly Pro Pro Leu
 260 265 270
 Arg Thr Ala Gln Tyr Asn Ser Lys Trp Leu Asn Glu Pro Asn Phe Val
 275 280 285
 Ala Ala Tyr Asp Ile Gly Leu Phe Ala Tyr Phe Phe Leu Arg Glu Asn
 290 295 300
 Ala Val Glu His Asp Cys Gly Arg Thr Val Tyr Ser Arg Val Ala Arg
 305 310 315 320
 Val Cys Lys Asn Asp Val Gly Gly Arg Phe Leu Leu Glu Asp Thr Trp
 325 330 335
 Thr Thr Phe Met Lys Ala Arg Leu Asn Cys Ser Arg Pro Gly Glu Val
 340 345 350
 Pro Phe Tyr Tyr Asn Glu Leu Gln Ser Ala Phe His Leu Pro Glu Gln
 355 360 365
 Asp Leu Ile Tyr Gly Val Phe Thr Thr Asn Val Asn Ser Ile Ala Ala
 370 375 380
 Ser Ala Val Cys Ala Phe Asn Leu Ser Ala Ile Ser Gln Ala Phe Asn
 385 390 395 400
 Gly Pro Phe Arg Tyr Gln Glu Asn Pro Arg Ala Ala Trp Leu Pro Ile
 405 410 415
 Ala Asn Pro Ile Pro Asn Phe Gln Cys Gly Thr Leu Pro Glu Thr Gly
 420 425 430
 Pro Asn Glu Asn Leu Thr Glu Arg Ser Leu Gln Asp Ala Gln Arg Leu
 435 440 445
 Phe Leu Met Ser Glu Ala Val Gln Pro Val Thr Pro Glu Pro Cys Val
 450 455 460
 Thr Gln Asp Ser Val Arg Phe Ser His Leu Val Val Asp Leu Val Gln
 465 470 475 480
 Ala Lys Asp Thr Leu Tyr His Val Leu Tyr Ile Gly Thr Glu Ser Gly
 485 490 495
 Thr Ile Leu Lys Ala Leu Ser Thr Ala Ser Arg Ser Leu His Gly Cys
 500 505 510
 Tyr Leu Glu Glu Leu His Val Leu Pro Pro Gly Arg Arg Glu Pro Leu
 515 520 525

19/223
342-10PCT.txt

Arg Ser Leu Arg Ile Leu His Ser Ala Arg Ala Leu Phe Val Gly Leu
530 535 540

Arg Asp Gly Val Leu Arg Val Pro Leu Glu Arg Cys Ala Ala Tyr Arg
545 550 555 560

Ser Gln Gly Ala Cys Leu Gly Ala Arg Asp Pro Tyr Cys Gly Trp Asp
565 570 575

Gly Lys Gln Gln Arg Cys Ser Thr Leu Glu Asp Ser Ser Asn Met Ser
580 585 590

Leu Trp Thr Gln Asn Ile Thr Ala Cys Pro Val Arg Asn Val Thr Arg
595 600 605

Asp Gly Gly Phe Gly Pro Trp Ser Pro Trp Gln Pro Cys Glu His Leu
610 615 620

Asp Gly Asp Asn Ser Gly Ser Cys Leu Cys Arg Ala Arg Ser Cys Asp
625 630 635 640

Ser Pro Arg Pro Arg Cys Gly Gly Leu Asp Cys Leu Gly Pro Ala Ile
645 650 655

His Ile Ala Asn Cys Ser Arg Asn Gly Ala Trp Thr Pro Trp Ser Ser
660 665 670

Trp Ala Leu Cys Ser Thr Ser Cys Gly Ile Gly Phe Gln Val Arg Gln
675 680 685

Arg Ser Cys Ser Asn Pro Ala Pro Arg His Gly Gly Arg Ile Cys Val
690 695 700

Gly Lys Ser Arg Glu Glu Arg Phe Cys Asn Glu Asn Thr Pro Cys Pro
705 710 715 720

Val Pro Ile Phe Trp Ala Ser Trp Gly Ser Trp Ser Lys Cys Ser Ser
725 730 735

Asn Cys Gly Gly Gly Met Gln Ser Arg Arg Arg Ala Cys Glu Asn Gly
740 745 750

Asn Ser Cys Leu Gly Cys Gly Val Glu Phe Lys Thr Cys Asn Pro Glu
755 760 765

Gly Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr Pro Trp Leu Pro
770 775 780

Val Asn Val Thr Gln Gly Gly Ala Arg Gln Glu Gln Arg Phe Arg Phe
785 790 795 800

Thr Cys Arg Ala Pro Leu Ala Asp Pro His Gly Leu Gln Phe Gly Arg
 805 810 815
 Arg Arg Thr Glu Thr Arg Thr Cys Pro Ala Asp Gly Ser Gly Ser Cys
 820 825 830
 Asp Thr Asp Ala Leu Val Glu Val Leu Leu Arg Ser Gly Ser Thr Ser
 835 840 845
 Pro His Thr Val Ser Gly Gly Trp Ala Ala Trp Gly Pro Trp Ser Ser
 850 855 860
 Cys Ser Arg Asp Cys Glu Leu Gly Phe Arg Val Arg Lys Arg Thr Cys
 865 870 875 880
 Thr Asn Pro Glu Pro Arg Asn Gly Gly Leu Pro Cys Val Gly Asp Ala
 885 890 895
 Ala Glu Tyr Gln Asp Cys Asn Pro Gln Ala Cys Pro Val Arg Gly Ala
 900 905 910
 Trp Ser Cys Trp Thr Ser Trp Ser Pro Cys Ser Ala Ser Cys Gly Gly
 915 920 925
 Gly His Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Cys Thr Ser Pro Ala Pro Ser Pro
 930 935 940
 Gly Glu Asp Ile Cys Leu Gly Leu His Thr Glu Glu Ala Leu Cys Ala
 945 950 955 960
 Thr Gln Ala Cys Pro Glu Gly Trp Ser Pro Trp Ser Glu Trp Ser Lys
 965 970 975
 Cys Thr Asp Asp Gly Ala Gln Ser Arg Ser Arg His Cys Glu Glu Leu
 980 985 990
 Leu Pro Gly Ser Ser Ala Cys Ala Gly Asn Ser Ser Gln Ser Arg Pro
 995 1000 1005
 Cys Pro Tyr Ser Glu Ile Pro Val Ile Leu Pro Ala Ser Ser Met
 1010 1015 1020
 Glu Glu Ala Thr Asp Cys Ala Gly Phe Asn Leu Ile His Leu Val
 1025 1030 1035
 Ala Thr Gly Ile Ser Cys Phe Leu Gly Ser Gly Leu Leu Thr Leu
 1040 1045 1050
 Ala Val Tyr Leu Ser Cys Gln His Cys Gln Arg Gln Ser Gln Glu
 1055 1060 1065

21/223
342-10PCT.txt

Ser Thr Leu Val His Pro Ala Thr Pro Asn His Leu His Tyr Lys
1070 1075 1080

Gly Gly Gly Thr Pro Lys Asn Glu Lys Tyr Thr Pro Met Glu Phe
1085 1090 1095

Lys Thr Leu Asn Lys Asn Asn Leu Ile Pro Asp Asp Arg Ala Asn
1100 1105 1110

Phe Tyr Pro Leu Gln Gln Thr Asn Val Tyr Thr Thr Thr Tyr Tyr
1115 1120 1125

Pro Ser Pro Leu Asn Lys His Ser Phe Arg Pro Glu Ala Ser Pro
1130 1135 1140

Gly Gln Arg Cys Phe Pro Asn Ser
1145 1150

<210> 23
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Oligonukleotid

<400> 23
tgcagcacgt cctgtggcat c 21

<210> 24
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 24
gttgacgctc ttgaactcca c 21

<210> 25
<211> 1299
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 25
atgaaattca agctgcttgc tgagtcctat tgccggctgc tgggagccag gagagccctg 60
aggagtagtc actcagtagc agctgacgcg tgggtccacc atgaactgga gtatctttga 120
gggactcctg agtgggggtca acaagtactc cacagccttt gggcgcacat ggctgtctct 180
ggctcttcac ttccgctgctc tgggtgtacct ggtgacggcc gagcgtgtgt ggagtgtatga 240
ccacaaggac ttgactgca atactcgcca gcccggctgc tccaacgtct gctttgatga 300
gttcttccct gtgtcccatg tgcgcctctg ggccctgcag cttatcctgg tgacatgccc 360

22/223

342-10PCT.txt

```

ctcactgctc gtggtcatgc acgtggccta ccgggagggt caggagaaga ggcaccgaga 420
agcccatggg gagaacagtg ggcgcctcta cctgaacccc ggcaagaagc ggggtgggct 480
ctgggtggaca tatgtctgca gcctagtgtt caaggcgagc gtggacatcg cctttctcta 540
tgtgttccac tcattctacc ccaaataatat cctccctcct gtggtcaagt gccacgcaga 600
tccatgtccc aatatagtgg actgtttcat ctccaagccc tcagagaaga acattttcac 660
cctcttcattg gtggccacag ctgccatctg catcctgctc aacctcgtgg agctcatcta 720
cctggtgagc aagagatgcc acgagtgcct ggcagcaagg aaagctcaag ccatgtgcac 780
aggtcatcac ccccacggta ccacctcttc ctgcaacaaa gacgacctcc tttcgggtga 840
cctcatcttt ctgggctcag acagtcatcc tcctctctta ccagaccgcc cccgagacca 900
tgtgaagaaa accatcttgt gaggggctgc ctggactggt ctggcagggt gggcctggat 960
ggggaggctc tagcatctct cataggtgca acctgagagt gggggagcta agccatgagg 1020
taggggcagg caagagagag gattcagacg ctctgggagc cagttcctag tcctcaactc 1080
cagccacctg cccagctcg acggcactgg gccagttccc cctctgctct gcagctcggg 1140
ttccttttct agaattgaaa tagtgagggc caatgccag ggttgagggg aggagggcgt 1200
tcatagaaga acacacatgc gggcaccttc atcgtgtgtg gccactgtc agaacttaat 1260
aaaagtcaac tcatttgctg gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1299

```

<210> 26

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

```

Met Asn Trp Ser Ile Phe Glu Gly Leu Leu Ser Gly Val Asn Lys Tyr
1           5           10          15

```

```

Ser Thr Ala Phe Gly Arg Ile Trp Leu Ser Leu Val Phe Ile Phe Arg
          20           25           30

```

```

Val Leu Val Tyr Leu Val Thr Ala Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His
          35           40           45

```

```

Lys Asp Phe Asp Cys Asn Thr Arg Gln Pro Gly Cys Ser Asn Val Cys
          50           55           60

```

```

Phe Asp Glu Phe Phe Pro Val Ser His Val Arg Leu Trp Ala Leu Gln
        65           70           75           80

```

```

Leu Ile Leu Val Thr Cys Pro Ser Leu Leu Val Val Met His Val Ala
          85           90           95

```

```

Tyr Arg Glu Val Gln Glu Lys Arg His Arg Glu Ala His Gly Glu Asn
          100          105          110

```

23/223

342-10PCT.txt

Ser Gly Arg Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Lys Lys Arg Gly Gly Leu Trp
 115 120 125

Trp Thr Tyr Val Cys Ser Leu Val Phe Lys Ala Ser Val Asp Ile Ala
 130 135 140

Phe Leu Tyr Val Phe His Ser Phe Tyr Pro Lys Tyr Ile Leu Pro Pro
 145 150 155 160

Val Val Lys Cys His Ala Asp Pro Cys Pro Asn Ile Val Asp Cys Phe
 165 170 175

Ile Ser Lys Pro Ser Glu Lys Asn Ile Phe Thr Leu Phe Met Val Ala
 180 185 190

Thr Ala Ala Ile Cys Ile Leu Leu Asn Leu Val Glu Leu Ile Tyr Leu
 195 200 205

Val Ser Lys Arg Cys His Glu Cys Leu Ala Ala Arg Lys Ala Gln Ala
 210 215 220

Met Cys Thr Gly His His Pro His Gly Thr Thr Ser Ser Cys Lys Gln
 225 230 235 240

Asp Asp Leu Leu Ser Gly Asp Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asp Ser His
 245 250 255

Pro Pro Leu Leu Pro Asp Arg Pro Arg Asp His Val Lys Lys Thr Ile
 260 265 270

Leu

<210> 27
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 27
 ggagtagtca ctcagtagca gc

22

<210> 28
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 28
 gaactcatca aagcagacg

19

24/223
342-10PCT.txt

<210> 29
<211> 1528
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 29
ggaaggcaca ggcctgagaa gtctgcggct gagctgggag caaatcccc accccctacc 60
tgggggacag ggcaagttag acctggttag ggtggctcag caggaaggga aggagaggtag 120
tctgtgcgtc ctgcacccac atctttctct gtccctctct tgccctgtct ggaggctgct 180
agactcctat cttctgaatt ctatagtgcc tgggtctcag cgcagtgcc atggtggccc 240
gtccttcttg ttctctctta cctggggaaa taagggtcag cggccatggc tacagcaaga 300
cccccttggg tgtgggtgct ctgtgctctg atcacagcct tgcttctggg ggtcacagag 360
catgttctcg ccaacaatga tgtttctgtg gaccacccct ctaacaccgt gccctctggg 420
agcaaccagg acctgggagc tggggccggg gaagacgccc ggtcggatga cagcagcagc 480
cgcatcatca atggatccga ctgcgatatg cacaccagc cgtggcaggc cgcgctgttg 540
ctaaggccca accagctcta ctgcggggcg gtgttggtgc atccacagtg gctgctcacg 600
gccgccact gcaggaagaa agttttcaga gtccgtctcg gccactact cctgtcacca 660
gtttatgaat ctgggcagca gatgttcag ggggtcaaat ccatcccca ccctggctac 720
tcccaccctg gccactctaa cgacctcatg ctcatcaaac tgaacagaag aattcgtccc 780
actaaagatg tcagacccat caacgtctcc tctcattgtc cctctgctgg gacaaagtgc 840
ttggtgtctg gctgggggac aaccaagagc cccaagtgc acttcccta ggtcctccag 900
tgcttgaata tcagcgtgct aagtcagaaa aggtgcgagg atgcttacct gagacagata 960
gatgacacca tgttctgcgc cggtgacaaa gcaggtagag actcctgcca ggttgattct 1020
ggggggcctg tgggtctgaa tggctccctg cagggactcg tgcctgggg agattaccct 1080
tgtgcccggc ccaacagacc ggggtgtctac acgaacctct gcaagttcac caagtggatc 1140
caggaaacca tccaggccaa ctctgagtc atcccaggac tcagcacacc ggcacccca 1200
cctgtctcag ggacagccct gacactcctt tcagaccctc attccttccc agagatgttg 1260
agaatgttca tctctccagc ccctgacccc atgtctcctg gactcaggg ctgcttcccc 1320
cacattgggc tgaccgtgtc tctctagttg aacctggga acaatttcca aaactgtcca 1380
gggcgggggt tgcgtctcaa tctccctggg gcactttcat cctcaagctc agggcccatc 1440
ccttctctgc agctctgacc caaatttagt ccagaaata aactgagaag tggaaaaaaa 1500
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1528

<210> 30
<211> 293
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Ala Thr Ala Arg Pro Pro Trp Met Trp Val Leu Cys Ala Leu Ile
1 5 10 15

25/223
342-10PCT.txt

Thr Ala Leu Leu Leu Gly Val Thr Glu His Val Leu Ala Asn Asn Asp
20 25 30

Val Ser Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln
35 40 45

Asp Leu Gly Ala Gly Ala Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp Asp Ser Ser
50 55 60

Ser Arg Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Met His Thr Gln Pro Trp
65 70 75 80

Gln Ala Ala Leu Leu Leu Arg Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Ala Val
85 90 95

Leu Val His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys
100 105 110

Val Phe Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu
115 120 125

Ser Gly Gln Gln Met Phe Gln Gly Val Lys Ser Ile Pro His Pro Gly
130 135 140

Tyr Ser His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn
145 150 155 160

Arg Arg Ile Arg Pro Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser
165 170 175

His Cys Pro Ser Ala Gly Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr
180 185 190

Thr Lys Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn
195 200 205

Ile Ser Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln
210 215 220

Ile Asp Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Lys Ala Gly Arg Asp Ser
225 230 235 240

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln
245 250 255

Gly Leu Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Arg Pro Asn Arg Pro
260 265 270

Gly Val Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr
275 280 285

Ile Gln Ala Asn Ser
290

<210> 31
<211> 19
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 31
cagaaaaggt gcgaggatg 19

<210> 32
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 32
ctgggatgac tcaggagt g 21

<210> 33
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 33
atgacagaag cagcatcgct tgtccctaag aggccaagga ggctcagagg cagccacaag 60
ctgcgagttc tggcatggcc agtggtcgtg gtggtgaact ttgtttggca gtgcaacggc 120
agcattgctc acaccttcct ggagctaagc ttgcctgcc ctggaggaag gtacgcaggc 180
agtcgcccag ccccggttgc agggatggac cgcgaccagc agagggcaga aagtgcctgt 240
gtccccatt ctgatcccg gggcccaac ctccatcgg ctccagtcctc cgcccaatct 300
ctgccaggcc cggagcttcc ccagaccctt caccacact ccaggtctac tccccgttcc 360
tgggcctggg ccccccttgc acgagtcag gccagccgt cctgccttc tgcccgcctc 420
cgctcttcgt tctggggagc cggccctctc cgcggaccaa gcggccccga gcaggcgccg 480
ccgcccgggg gactccgact cagccccgc gacctacctc ggccgacagt cgggggttcc 540
caagcggcca ctccggccg gcgcgctccc ctggcggagc cgcgcgctc cctgccgtcc 600
gcgcagtcgt gcctcgctc gggccactcc tcgtag 636

<210> 34
<211> 211
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Thr Glu Ala Ala Ser Leu Val Pro Lys Arg Pro Arg Arg Leu Arg
1 5 10 15

27/223
342-10PCT.txt

Gly Ser His Lys Leu Arg Val Leu Ala Trp Pro Val Val Val Val
20 25 30

Asn Phe Val Trp Gln Cys Asn Gly Ser Ile Ala His Thr Phe Leu Glu
35 40 45

Leu Ser Phe Ala Cys Pro Gly Gly Arg Tyr Ala Gly Ser Arg Pro Ala
50 55 60

Pro Val Ala Gly Met Asp Arg Asp Gln Gln Arg Ala Glu Ser Ala Cys
65 70 75 80

Val Pro His Ser Arg Ser Arg Gly Pro Asn Leu Pro Ser Ala Gln Ser
85 90 95

Pro Ala Gln Ser Leu Pro Gly Pro Glu Leu Ser Gln Thr Pro His Pro
100 105 110

His Ser Arg Leu Thr Pro Arg Ser Trp Ala Trp Ala Pro Leu Ala Arg
115 120 125

Val Gln Gly Gln Pro Ser Ser Pro Ser Ala Arg Pro Arg Pro Ser Phe
130 135 140

Leu Gly Ala Gly Pro Leu Arg Gly Pro Ser Gly Pro Glu Gln Ala Pro
145 150 155 160

Pro Pro Gly Gly Leu Arg Leu Ser Pro Arg Asp Leu Pro Arg Pro Thr
165 170 175

Val Gly Gly Ser Gln Ala Ala Thr Pro Gly Arg Arg Arg Pro Leu Ala
180 185 190

Glu Pro Pro Arg Ser Leu Pro Ser Ala Gln Ser Gly Leu Ala Arg Gly
195 200 205

His Ser Ser
210

<210> 35
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Oligonukleotid

<400> 35
tgctctcact gtggctctca g

21

<210> 36
<211> 21

28/223
342-10PCT.txt<212> DNA
<213> künstliche Sequenz<220>
<223> oligonukleotid<400> 36
tttgtaaagc tccagcgcta c 21<210> 37
<211> 969
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 37
 atgaaggact gtaggaacaa tggcaaggat tgtcaaagtg cccctgcaac acgtaggcac 60
 ctcttctctg aagctgccct gcccccttat cgtctttccc aagggcactt cctcacagcc 120
 ctggggggcc tcatggcggt gccattcatc ctggccaagg acctgtgcct gcagcaggac 180
 cccctgacac agagctacct catcagcacc attttctttg ctccagcatc tgcattgtcc 240
 tgcaagctgc ccattcccca gggaggtacg tttgcttttg tggtaatttc tctggccatg 300
 ctctcccttc cctcctggaa ttgccctgag tggacactca gtgccagcca ggtgaacacc 360
 aactttccag aattcactca gaaatggcag aagaggatcc aagaggggtgc tatcatggtc 420
 acttcctgtg tccggatgct ggtgggcttc tcaggcctga ctggctttct catgggtttc 480
 atctgctcct tggccgttgc tccaactaac tgcctagtgg cctgcccct cttggattct 540
 gcaggcaata atgccgggat ccagtggggg atttctgcca tgtattgctt cgtgttgctg 600
 cttcgcaagg atgagctctg gccatttggg tctccacggc tgcgtttgcc accatcccca 660
 ccccgatgat ggaggcatgt cccaccccc gtgatcggag gcatgaccct gtttggggtc 720
 atcactgccg tggggatctc caatctgcag tacgtggaca tgaacttgct caggagcctc 780
 ttgcctttg gcttctccat ctactgtggg ctcaccattc ccaaccgggt gagcaaaaac 840
 cccgagatgc tccagacagg gattctccag ccggaccagg ttgttcagat gctgctgacc 900
 atgggcatgt tcatcagtgg atttctgggt tttcttctag acaacaccat ccccgagctc 960
 cttcaataa 969

<210> 38
<211> 322
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Lys Asp Cys Arg Asn Asn Gly Lys Asp Cys Gln Ser Ala Pro Ala
 1 5 10 15

Thr Arg Arg His Leu Phe Ser Glu Ala Ala Leu Pro Pro Tyr Arg Leu
 20 25 30

Ser Gln Gly His Phe Leu Thr Ala Leu Gly Gly Leu Met Ala Val Pro
 35 40 45

Phe Ile Leu Ala Lys Asp Leu Cys Leu Gln Gln Asp Pro Leu Thr Gln
 50 55 60
 Ser Tyr Leu Ile Ser Thr Ile Phe Phe Ala Pro Ala Ser Ala Cys Ser
 65 70 75 80
 Cys Lys Leu Pro Ile Pro Gln Gly Gly Thr Phe Ala Phe Val Val Ile
 85 90 95
 Ser Leu Ala Met Leu Ser Leu Pro Ser Trp Asn Cys Pro Glu Trp Thr
 100 105 110
 Leu Ser Ala Ser Gln Val Asn Thr Asn Phe Pro Glu Phe Thr Gln Lys
 115 120 125
 Trp Gln Lys Arg Ile Gln Glu Gly Ala Ile Met Val Thr Ser Cys Val
 130 135 140
 Arg Met Leu Val Gly Phe Ser Gly Leu Thr Gly Phe Leu Met Gly Phe
 145 150 155 160
 Ile Cys Ser Leu Ala Val Ala Pro Thr Asn Cys Leu Val Ala Leu Pro
 165 170 175
 Leu Leu Asp Ser Ala Gly Asn Asn Ala Gly Ile Gln Trp Gly Ile Ser
 180 185 190
 Ala Met Tyr Cys Phe Val Leu Arg Leu Arg Lys Asp Glu Leu Trp Pro
 195 200 205
 Phe Gly Ser Pro Arg Leu Arg Leu Pro Pro Ser Pro Pro Arg Asp Arg
 210 215 220
 Arg His Val Pro Thr Pro Val Ile Gly Gly Met Thr Leu Phe Gly Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Ala Val Gly Ile Ser Asn Leu Gln Tyr Val Asp Met Asn Leu
 245 250 255
 Ser Arg Ser Leu Phe Ala Phe Gly Phe Ser Ile Tyr Cys Gly Leu Thr
 260 265 270
 Ile Pro Asn Arg Val Ser Lys Asn Pro Glu Met Leu Gln Thr Gly Ile
 275 280 285
 Leu Gln Pro Asp Gln Val Val Gln Met Leu Leu Thr Met Gly Met Phe
 290 295 300
 Ile Ser Gly Phe Leu Gly Phe Leu Leu Asp Asn Thr Ile Pro Glu Leu
 305 310 315 320

Leu Gln

<210> 39
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 39
 atggcggtgc cattcatcct 20

<210> 40
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 40
 caggagggaa gggagagcat 20

<210> 41
 <211> 1679
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 41
 gaggaggcgc gcgtcgcgcg cccgcgtccc gcctgcggcc cgcgcccccg gcgtcacccg 60
 ctcttgcctg cctgcccgcg tgcccgcttg cccgcctacc cgcctaccgg cctaccggcc 120
 tccccccctg ccggcctgac gtccttcacg gcggagagcc atggagggag tgagcgcgct 180
 gctgccccgc tgccccacgg ccggcctggc cggcggcctg ggggtcacgg cgtgcgcgcg 240
 ggccggcgctg ttgctctacc ggatcgcgcg gaggatgaag ccaacgcaca cgatgggtcaa 300
 ctgctgggtt tgcaaccagg atacgctggt gccctatggg aaccgcaact gctgggactg 360
 tccccactgc gagcagtaca acggcttcca ggagaacggc gactacaaca agccgatccc 420
 cgcccagtag ttggagcacc tgaaccacgt ggtgagcagc gcgcccagcc tgcgcgaccc 480
 ttgcgagccg cagcagtggg tgagcagcca agtcctgctg tgcaagaggt gcaaccacca 540
 ccagaccacc aagatcaagc agctggccgc cttcgtctcc cgcgaggagg gcaggatatga 600
 cgaggagggt gaggtgtacc ggcacacact ggagcagatg tacaagctgt gccggccgtg 660
 ccaagcggct gtggagtact acatcaagca ccagaaccgc cagctgcgcg ccctgttgct 720
 cagccaccag ttcaagcgcc gggaggccga ccagaccac gcacagaact tctctccgcg 780
 cgtgaagtcc ccggtccagg tcctcctgct ccgtgccctc gccttccttg cctgcgcctt 840
 cctactgacc accgcgtgtg atggggccag cggacacttc gcccaggca ccactgtgcc 900
 cctggccctg ccacctggtg gcaatggctc agccacacct gacaatggca ccaccctgg 960

342-10PCT.txt

```

ggccgagggc tggcggcagt tgctgggcct actccccgag cacatggcgg agaagctgtg 1020
tgaggcctgg gcctttgggc agagccacca gacgggcgtc gtggcactgg gcctactcac 1080
ctgcctgctg gcaatgctgc tggtggccg catcaggctc cggaggatcg atgccttctg 1140
cacctgcctg tgggccctgc tgctggggct gcacctggct gagcagcacc tgcaggccgc 1200
ctgcctagc tggctagaca cgctcaagtt cagcaccaca tctttgtgct gcctggttgg 1260
cttcacggcg gctgtggcca caaggaaggc aacgggcccc cggaggttcc ggccccgaag 1320
gtcagagaag cagccatgac tgcgggggga ggacacacgg atgctcaggc ccaggctttg 1380
ccaggctccg agcgggcccc tctctgtcct gcctcttttc acctgctcac gccctccac 1440
ccccacccta cagccccagg tcctggccca gtccctccac tgctcgaag agtcagtctg 1500
ccctgccttt tcctttcggg caccaccagc catccccgag tgccctgtag ccactcacca 1560
ctgctgccac ctctctggcc aatggccctt tctctggcct ggtgactgga atgtgggcag 1620
cgccacaca ggctctggcc catggcttcc tactggcagc tccaggcacc ccctctca 1679

```

<210> 42
 <211> 392
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 42

Met Glu Gly Val Ser Ala Leu Leu Ala Arg Cys Pro Thr Ala Gly Leu
 1 5 10 15

Ala Gly Gly Leu Gly Val Thr Ala Cys Ala Ala Ala Gly Val Leu Leu
 20 25 30

Tyr Arg Ile Ala Arg Arg Met Lys Pro Thr His Thr Met Val Asn Cys
 35 40 45

Trp Phe Cys Asn Gln Asp Thr Leu Val Pro Tyr Gly Asn Arg Asn Cys
 50 55 60

Trp Asp Cys Pro His Cys Glu Gln Tyr Asn Gly Phe Gln Glu Asn Gly
 65 70 75 80

Asp Tyr Asn Lys Pro Ile Pro Ala Gln Tyr Leu Glu His Leu Asn His
 85 90 95

Val Val Ser Ser Ala Pro Ser Leu Arg Asp Pro Ser Gln Pro Gln Gln
 100 105 110

Trp Val Ser Ser Gln Val Leu Leu Cys Lys Arg Cys Asn His His Gln
 115 120 125

Thr Thr Lys Ile Lys Gln Leu Ala Ala Phe Ala Pro Arg Glu Glu Gly
 130 135 140

342-10PCT.txt

Arg Tyr Asp Glu Glu Val Glu Val Tyr Arg His His Leu Glu Gln Met
 145 150 155 160

Tyr Lys Leu Cys Arg Pro Cys Gln Ala Ala Val Glu Tyr Tyr Ile Lys
 165 170 175

His Gln Asn Arg Gln Leu Arg Ala Leu Leu Leu Ser His Gln Phe Lys
 180 185 190

Arg Arg Glu Ala Asp Gln Thr His Ala Gln Asn Phe Ser Ser Ala Val
 195 200 205

Lys Ser Pro Val Gln Val Ile Leu Leu Arg Ala Leu Ala Phe Leu Ala
 210 215 220

Cys Ala Phe Leu Leu Thr Thr Ala Leu Tyr Gly Ala Ser Gly His Phe
 225 230 235 240

Ala Pro Gly Thr Thr Val Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly
 245 250 255

Ser Ala Thr Pro Asp Asn Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg
 260 265 270

Gln Leu Leu Gly Leu Leu Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu
 275 280 285

Ala Trp Ala Phe Gly Gln Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly
 290 295 300

Leu Leu Thr Cys Leu Leu Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu
 305 310 315 320

Arg Arg Ile Asp Ala Phe Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly
 325 330 335

Leu His Leu Ala Glu Gln His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu
 340 345 350

Asp Thr Leu Lys Phe Ser Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe
 355 360 365

Thr Ala Ala Val Ala Thr Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg
 370 375 380

Pro Arg Arg Ser Glu Lys Gln Pro
 385 390

<210> 43

<211> 23

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

342-10PCT.txt

<220>

<223> Oligonukleotid

<400> 43

ctacatcaag caccagaacc gcc

23

<210> 44

<211> 19

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 44

ggacttcacg gcggaggag

19

<210> 45

<211> 727

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

aggcagttgc gggttgcagg agttcaggaa aggagggtggg actagagtca acctggaata 60

gctctacagt aacaatggca gcctttttgt tgctgggaca tccatacagg caacttagct 120

ggtgaaagga ctctggattg gttggcagtc tgcttttttt ttccaagggt gatcacttta 180

ctgtagaaga aatgagggtta acagaaaaga gtgagggaga acaacaactc aagcccaaca 240

actctaattgc acccaatgaa gatcaagaag aagaaatcca acagtcagaa cagcatactc 300

cagcaaggca gcgaacacaa agagcagaca cacagccatc cagatgtcga ttgccttcac 360

gtaggacacc tacaacatcc agcgacagaa cgatcaacct tcttgaagtc cttccgtggc 420

ctactgagtg gattttcaac ccctatcgat tgctgtctct ttttgagctt taccctgaat 480

ttcttctggt gtttaaagaa gccttccatg acatatccca ttgtctgaaa gccagatgg 540

aaaagatcgg actgcccatc atactccacc tcttcgcact ctccaccctc tacttctaca 600

agtttttctt tcttacaatt ctttcccttt ctttctttat tcttcttgta cttctgcttc 660

tgctttttat tattgtcttc attctgatct tcttctgatt cttttgtttc aataaacagc 720

aatgagc 727

<210> 46

<211> 168

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Arg Leu Thr Glu Lys Ser Glu Gly Glu Gln Gln Leu Lys Pro Asn
1 5 10 15Asn Ser Asn Ala Pro Asn Glu Asp Gln Glu Glu Ile Gln Gln Ser
20 25 30

342-10PCT.txt

Glu Gln His Thr Pro Ala Arg Gln Arg Thr Gln Arg Ala Asp Thr Gln
 35 40 45

Pro Ser Arg Cys Arg Leu Pro Ser Arg Arg Thr Pro Thr Thr Ser Ser
 50 55 60

Asp Arg Thr Ile Asn Leu Leu Glu Val Leu Pro Trp Pro Thr Glu Trp
 65 70 75 80

Ile Phe Asn Pro Tyr Arg Leu Pro Ala Leu Phe Glu Leu Tyr Pro Glu
 85 90 95

Phe Leu Leu Val Phe Lys Glu Ala Phe His Asp Ile Ser His Cys Leu
 100 105 110

Lys Ala Gln Met Glu Lys Ile Gly Leu Pro Ile Ile Leu His Leu Phe
 115 120 125

Ala Leu Ser Thr Leu Tyr Phe Tyr Lys Phe Phe Leu Pro Thr Ile Leu
 130 135 140

Ser Leu Ser Phe Phe Ile Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Ile
 145 150 155 160

Ile Val Phe Ile Leu Ile Phe Phe
 165

<210> 47
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 47
 gctggtgaaa ggactctgga

20

<210> 48
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 48
 tcgctggatg ttgtaggtgt

20

<210> 49
 <211> 950
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 gcgagcccga gcaggcagac gcgcggccgg cggctctgggg gcgcgccgcc tcccgggtccc

60

342-10PCT.txt

```

caaaatgtga agcggggagg gcggagacgc agagacggcc cggccgggag ccctcgccgc 120
cctccggcag ccgcgccgct cctccgctg cagcccagg cctgagcagc gaggccaccg 180
ggccgcgcgc tcccagcttc gctcggacgc ggcttcggcc cgcagagggg tcgtggcccg 240
gacgcggcga gagctgggccc caggacgggtg cgtccggcct cggccgcggc tgctcgacc 300
aacaagtttg aacaatgac accgtcaacc ccgatgggaa gataatggtc agaagatgcc 360
tggtcaccct gagacccttt cggctttttg tcctgggcat cggcttcttc actctctgct 420
tcctgatgac gtctctggga ggccagttct cggcccgccg cctgggggac tcgccattca 480
ccatccgcac agaagtgatg gggggccccg agtcccgcgg cgtcctgcgc aagatgagcg 540
acctgctgga gctgatggg aagcgcatgg acgcactggc caggctggag aacagcagtg 600
agctgcaccg ggccggcggc gacctgcact ttccgcaga caggatgccc cctggggccc 660
gcctcatgga gggatccag gctattgccc agaacgtctc cgacatcgct gtgaagggtg 720
accagatcct gcgccacagt ctgctcctgc acagcaagg gtcagaaggc cggcgggacc 780
agtgtgaggc acccagtgac cccaagttcc ctgactgctc aggggaagg gacgtggatg 840
cgtgcccgtt ggacctctga ccctgctac gccttctttg ggggtggacg caccgagtg 900
tccttcctca tctacctcag tgaggctcag tggttctgcc ccccgctgcc 950

```

<210> 50
 <211> 181
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50

Met Ile Thr Val Asn Pro Asp Gly Lys Ile Met Val Arg Arg Cys Leu
 1 5 10 15

Val Thr Leu Arg Pro Phe Arg Leu Phe Val Leu Gly Ile Gly Phe Phe
 20 25 30

Thr Leu Cys Phe Leu Met Thr Ser Leu Gly Gly Gln Phe Ser Ala Arg
 35 40 45

Arg Leu Gly Asp Ser Pro Phe Thr Ile Arg Thr Glu Val Met Gly Gly
 50 55 60

Pro Glu Ser Arg Gly Val Leu Arg Lys Met Ser Asp Leu Leu Glu Leu
 65 70 75 80

Met Val Lys Arg Met Asp Ala Leu Ala Arg Leu Glu Asn Ser Ser Glu
 85 90 95

Leu His Arg Ala Gly Gly Asp Leu His Phe Pro Ala Asp Arg Met Pro
 100 105 110

Pro Gly Ala Gly Leu Met Glu Arg Ile Gln Ala Ile Ala Gln Asn Val
 115 120 125

342-10PCT.txt

Ser Asp Ile Ala Val Lys Val Asp Gln Ile Leu Arg His Ser Leu Leu
 130 135 140

Leu His Ser Lys Val Ser Glu Gly Arg Arg Asp Gln Cys Glu Ala Pro
 145 150 155 160

Ser Asp Pro Lys Phe Pro Asp Cys Ser Gly Lys Val Ala Val Asp Ala
 165 170 175

Cys Pro Leu Asp Leu
 180

<210> 51
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 51
 agatgcctgg tcaccctgag a 21

<210> 52
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 52
 ggcccccat cacttctgtg 20

<210> 53
 <211> 396
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 ctgcaagacc gcatgccac gttcttcttc ccaaaaggca tgatgctcac cacggctgcg 60
 ctgatgctct tcttcttaca cctgggcac ttcacagag acgtgcacaa cttctgcatc 120
 acctaccact atgaccacat gagctttcac tacacggctg tcctgatgtt ctcccagggtg 180
 atcagcatct gctgggctgc catgggggtca ctctatgctg agatgacaga aaacaatgct 240
 caacggagcc atgttcttca accgcctgtc ctgggagttt ctggccatcg agtaccggga 300
 ggagcaccac tgaggcctgg ggagtcggaa cagggctaag gagggggaag caaaaggctg 360
 cctcgggtgt ttaataaaag ttgttggtta ttcca 396

<210> 54
 <211> 99
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

342-10PCT.txt

<400> 54

Met Met Leu Thr Thr Ala Ala Leu Met Leu Phe Phe Leu His Leu Gly
 1 5 10 15

Ile Phe Ile Arg Asp Val His Asn Phe Cys Ile Thr Tyr His Tyr Asp
 20 25 30

His Met Ser Phe His Tyr Thr Val Val Leu Met Phe Ser Gln Val Ile
 35 40 45

Ser Ile Cys Trp Ala Ala Met Gly Ser Leu Tyr Ala Glu Met Thr Glu
 50 55 60

Asn Asn Ala Gln Arg Ser His Val Leu Gln Pro Pro Val Leu Gly Val
 65 70 75 80

Ser Gly His Arg Val Pro Gly Gly Ala Pro Leu Arg Pro Gly Glu Ser
 85 90 95

Glu Gln Gly

<210> 55

<211> 22

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 55

ccgttgagca ttgttttctg tc

22

<210> 56

<211> 22

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 56

tgctcttctt cttacacctg gg

22

<210> 57

<211> 539

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

gggtgccttaa tgtttgtggc atggatgact actgttagca taggtgtact ggttgcccgg 60

ttcttcaagc cagtttggtc aaaagcttct ttgcttggtg aagcagcttg gtttcaggtg 120

catcggatgc tcatgttcac cacaactgtc ctacacctgca ttgcttttgt tatgccgttt 180

atatacaggg gaggtctggag taggcattgca ggttaccacc catacctcgg ctgtatagtg 240

342-10PCT.txt

atgacttttg	cagttcttca	gcctcttctg	gcagtccttca	ggccaccttt	acatgaccca	300
agaaggcaaa	tgtttaactg	gactcattgg	agtatgggaa	cagctgctag	aataatagca	360
gacttaaaac	aatctggaaa	atgtgggtgc	atctcttcta	aggattggta	gattacgcag	420
ccataaaaa	gaatgaagtc	atgtcttttg	tagcaacatg	gatgctgctg	gaagtgatta	480
tcctacatga	attaatgcag	aaacagaaaa	tcacatacca	catgttctca	cttataaat	539

<210> 58
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 58

Met Phe Val Ala Trp Met Thr Thr Val Ser Ile Gly Val Leu Val Ala
 1 5 10 15

Arg Phe Phe Lys Pro Val Trp Ser Lys Ala Phe Leu Leu Gly Glu Ala
 20 25 30

Ala Trp Phe Gln Val His Arg Met Leu Met Phe Thr Thr Thr Val Leu
 35 40 45

Thr Cys Ile Ala Phe Val Met Pro Phe Ile Tyr Arg Gly Gly Trp Ser
 50 55 60

Arg His Ala Gly Tyr His Pro Tyr Leu Gly Cys Ile Val Met Thr Leu
 65 70 75 80

Ala Val Leu Gln Pro Leu Leu Ala Val Phe Arg Pro Pro Leu His Asp
 85 90 95

Pro Arg Arg Gln Met Phe Asn Trp Thr His Trp Ser Met Gly Thr Ala
 100 105 110

Ala Arg Ile Ile Ala Asp Leu Lys Gln Ser Gly Lys Cys Gly Cys Ile
 115 120 125

Ser Phe Lys Asp Trp
 130

<210> 59
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 59

ttgtggcatg gatgactact

20

<210> 60
 <211> 20

342-10PCT.txt

<212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 60
 catcactata cagccgaggt

20

<210> 61
 <211> 3317
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 61
 acactgcgtc cccatcagct caaagaatac gcatggggac aagcctgggg ggccgtctga 60
 gagtcccca accctggatc cccacggcag cccccactgt tgggtttttc agtggctggt 120
 gtgccctggg ctggtcacct ctgcattttg ctctgctggg agtttgetcc tggccctcca 180
 acagcgctc ctctgtgagg aggaactcct gttcccgagg ctctgctggc tctggaggct 240
 ggagttcccg tgctggggcc tcctggggcg gttctctctt gctgccgcca gtaccctgcc 300
 cctctcgtcc tcctgggtag cctgggagga atggcagaag aaagcagtga agccaggtag 360
 cagtagcccg gccacccccc caggctctgc tgtaggctgg gctctcaagg cagctgctcc 420
 aggagggggc ccctaggaag ggactgccac actcctggga gcgttcctgg cccctccag 480
 tgcaaatgac cctggggccc aaggctccga acacccgccc ctctgctcca ggctagcttg 540
 gctgagcccg atgcttctca aggtgaggag ggcgtccttg aagcctccgg ccacccaca 600
 ccaaggagct ttcagggcag gaaatgtgat cgggcagctg atttatctcc ttacctggtc 660
 tttgttcaca gcctggctcc ggccccccac cctgctgcag ggcccgagga cgtctcccca 720
 ggggtcccca cctcggcttc cttgggggga ctgtgctgag ccagctgcc tctgtgagat 780
 gaagataaga aggcgaagac atgaagggcc tgcctggggg cagtctggct ttcttgagg 840
 ggggctgcac ctggttcctt cctccctctc gctggcagcc tgcgggggtg tgaggatgaa 900
 ggggctgtgg ggccggggtg cagggattag agggaggatga ctgccatctc ttctctctca 960
 tcgtgttttt cacctcttaa gtcaacttta gattctcgga ctcagagttc tctctgacg 1020
 gtggcagggg cctcagatca ccggtgcaga cagggccaga cagggccaat gtggggaccc 1080
 actcagcctg tggcctctgc aggagggagg tcggaggcct cagcagccac cccggccacc 1140
 tcctgaaaca gtgaatgtcc ttcattttca gctggcaagc tctgatctta caacgaggta 1200
 tggaaactgtt cagaaaactt tcagcagacg ttcgagggaa aacagctcag cttcccatgc 1260
 ccccccactc tgccaggagc gaccccatat ccccccacaa gaattctggt agcccgggac 1320
 cacaggggtc tcctgtgcct cccctgccag ctctgcatga ctttgtcacg tacttgagtg 1380
 ctggctgaga tgatgctacc gctaccaaac aggtgggagg ccagccccag cccagcccc 1440
 agccccaccg gggccggagc tcccggtgaa gaagcgtctg cctgggttcgc aggtgtccag 1500
 gacacaccag tcgcctgact cccggtcagg caaacgcaca catcaagttc ttgcaagcca 1560

40/223

342-10PCT.txt

```

gggctctgct ggcatcttca agaggagggg gggtcctggc cctgaccaca gggctccctt 1620
aacaggagga gttacaaact cggcttcctg gggggcatcg tggggtgtgc tgcctgccag 1680
gagaccccac tcctgggtcac ggggttccgt cccacacagt ggcaggagcc atgcatgatt 1740
cttggctgaa gaagaacccg cacagctatg tggctctgcc cccagcaggg aagccccac 1800
atcagcccta agggaacttc ccaaagctca gcagggtgcct ctctctgcca tccgctaggt 1860
cttctcttgg cccctctccc aagccttgac ccatagctga cacttctaga aaagtcttta 1920
ccgagaaacg gaccggctgc atgggtggtg aggagggcag ttgccaggg cctggcatca 1980
gaggggacctg tggctaaggc tgcctgaaa ttcttaatca ttttacctct gaacttgccg 2040
gtttttgttg ttgttttttg aggcagagtc ttgctctgtc acccaggctg gaggcagtg 2100
gtgcgatctt ggcttactgc aacttccgac tcccagggtc aagcgattct cctgcctcag 2160
cctcccgagt agctgggact acagaagtgc accaccacac ccggttazatt tttgtatttt 2220
tagtagagac ggggtttcac catgttggcc aggtgatctt caaactcctg atacacccgc 2280
ctcggcctct caaagcactg ggattacagg tgtgagccac cgcgccggc ccttttctg 2340
cctcctaaac aagtggccag gaattctctt cctgcaccgg gtcccagat tgtgtggcaa 2400
gccctgcaga tggcacaggg gactggttct tcctcgtgga aagccaggcc cggacacctc 2460
tcgggcatcg cctgttgggg tgacctccc acaccagcc tggaaacctg gccagctcag 2520
cctccgtccg ctgagaaatc aagggtgacct tgtggctcag cctcagggg gcactcacca 2580
cacaagagtt ccttttcaag acccctgtt cggggctggg gccccagga acggttgggg 2640
caccttctg gggcctgtt tttccccagg agcggggcct gggagctgag ggcgtctcat 2700
ctccccacag gcattctgctg ctgctcctgg ctgccactca cccctgtgag atgctgaggg 2760
caggatacct gtctgtgcgg ggcgtgggaa aaaggagaa agcctggcag aggggtgggg 2820
gctaagaagc aaagggcgtg gaagggccac cgtgcacttt tgaagtctct acttgccagt 2880
ggccaccca cctctccctg cctcatcca aggacggaca ggcctggcag gtggaccgga 2940
gctgtggggc agaagcatcc caggcctggc ctgagaggag ggaggccatg gtgaaagtgg 3000
aggctgtctg catccacctc cccagccttt gtcaccggga cctcagcctg accccaggcc 3060
caccacaggc tgctcaccga ggtgggtacc ctgcccaccg ccagctcaga tgcggtgtgt 3120
ggactccctt ctctctgggg gtgagcggga gttccctccc ctccacatca ggagctgggg 3180
gagagctgga gggccctggg atccccctga cctgggtcat cagccccagc cctgacaggc 3240
cctgcgtgtg ccatgtgtgg cctgggtttg gagctcagca ccctgcggga attctattaa 3300
atctccgatt ttatctg 3317

```

<210> 62
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 62

41/223

342-10PCT.txt

Met Leu Leu Lys Val Arg Arg Ala Ser Leu Lys Pro Pro Ala Thr Pro
 1 5 10 15

His Gln Gly Ala Phe Arg Ala Gly Asn Val Ile Gly Gln Leu Ile Tyr
 20 25 30

Leu Leu Thr Trp Ser Leu Phe Thr Ala Trp Leu Arg Pro Pro Thr Leu
 35 40 45

Leu Gln Gly Pro Arg Thr Ser Pro Gln Gly Ser Pro Pro Arg Ser Pro
 50 55 60

Trp Gly Asp Cys Ala Glu Pro Ser Cys Leu Cys Glu Met Lys Ile Arg
 65 70 75 80

Arg Arg Arg His Glu Gly Pro Ala Trp Gly Gln Ser Gly Phe Leu Ala
 85 90 95

Gly Gly Leu His Leu Val Pro Ser Ser Leu Ser Leu Ala Ala Cys Gly
 100 105 110

Val Val Arg Met Lys Gly Leu Trp Gly Arg Gly Ala Gly Ile Arg Gly
 115 120 125

Arg

<210> 63
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 63
 cccaaggct ccgaacaccc 20

<210> 64
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 64
 cccgatcaca tttcctgccc 20

<210> 65
 <211> 3338
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 65
 gtaggaagta tatgggtagg gtcagataat atttctgaaa ggaaacaccc aggagtatcc 60

342-10PCT.txt

caagttaatg acattttaga cctccaaca accacacaag tcagctcctt ggaaagactc	120
tggttacrrt tacaagcaa accaggagaa tttcataat acctgataac tatgtaagac	180
ttggaatatt tgaatttcta ggacatggga ttgtgcaacc attcatttta tcccataata	240
ttgaaatctc cctcagataa gcctctcggc acctaataga gttttcttag tgaagggcta	300
cctttctgtg ggtaacaggg aagggcaaaa taaacaacca aataatatca taatcacgag	360
tgtcaatgat tgctggaaca ggtgggggtt ggtcattaaa ttctagtgtt ttccactatt	420
ccagtaggag ttgtgtgaat gtagcaaaa gaccagggtg ttacgatctg actgtgtttc	480
atcaattgcc ttgacttttg gatgaaatgc gatttgagga catatcatta ttagatttgc	540
cacagattcc aatttttttc tctaataatga ggctaaccat gatgtccttt cccaggaagg	600
acaatctctc ctttatcagg gaaaaatcag taggggcttc ctcaattttc tccttcaccc	660
ccaccacaga gtcataaggg tcaagtcctt ttcttgtgaa acctaaaaaa tgcaaattcc	720
aaggttgctg ctatggtgta ctaattttgt cacagtgaac tgccctgtca cagggcgat	780
gtgttctgtt atacagttga aatattggtt atactattga aatgtttttg tactattgaa	840
atcccaaata aacttaattc taaaagaagc atgacctcaa cagcctcaca cctacttata	900
tctttagatt ttttctgtct aatgctggca atctaagcat gttccaggca agcaacattc	960
aatagcgttt tactgctcca ataagttggt tcaattagca atgtcaaagg cagtcactaa	1020
atagatagtg tataaccttc atacaatctc gtattatttt ccactaatta ctatagaaaa	1080
atcgatgaag ttccattaca atggaataac ttcaatcaca cttcaaaaac tacatacggg	1140
agatagccac aacttgctgc tctcaaaaaa cacagagatg gcatctttac tttgtttcaa	1200
atccccaacc ctggtggcgg tccaaagtta tggcagttat aacccttat gtcattataa	1260
ggaggaaggg taaatattaa gtcaacatcc tttaaagcta agagtatgac tacagtgggg	1320
tggaatttg gacttcatgc cactccctg tttctgttct attttacctt tcctgacctc	1380
taagccaaca ggagaggggg aagggccaca cttttgtgac ccttgttaaa gaattgtgag	1440
tttaggaaac aaagatggac ttctgagggg gtagttgagg atgggctgaa ggcacagaag	1500
aaaccagctg gtgtgcccc ctccccacta gcagaccctt ctccctcatt ggttcagggc	1560
aaacaatccc ccaaaaattc aagaaaacta acttagagtt attttctgtt atttctcttt	1620
tccttgatct ggagccaatg cagaaagaaa tctaaagggt aaggaaaggc agcggttcagc	1680
actgagcaag tccatgttgg agaaagttca caggaattg gaaatccttg tcttcgtggt	1740
tcctggctca gcaggacccc tgtggggcct ctccctctct tgggaaagag attgctctag	1800
aaggtttact acaccagtga ggagaagatg agcgcaaggg ggattggccg gctgagggcg	1860
aatcaagac tggagccaag tgcgtgagc tctcacatga ggtcctttgc tcctgttccc	1920
tggaggcata agtggttgg gtagagagaa gcaggggtat ttcttctgtc ctttcttgct	1980
tagggattgg ggttggaat ctccccgat ctaaggaaat ttgaaaagac aaactatggc	2040
tgcttcttca agcaaacac ctcaccacac tatccagggg ataaaaccg cttgctgctg	2100

342-10PCT.txt

```

ctaaattatg ccaagagaga acattctgat atttctctc aattctaggc atgacagcgt 2160
gacttgggtgc ttaaaggcat ggagttttga gttgcagacc taggtttgag tgctgaatct 2220
actagcttca ggggtgttaaa aaagtttctt aatctctcta aaccttattt ttctcaaaga 2280
taaaaaactg ggtgtagttg tgagtatagt gaatgcacat agtatgtgcc ttggcatgt 2340
taattcacta ttattctgga cataatttct cctaagaaaa aggatgaact aattgcaggg 2400
cctagcctaa gctctgagaa gtcattcggt atagcatttc agtccatagt aaacaagaag 2460
aaatgaggta aagagtttaa accagggag gcatagctgt ggtcaccaa caacctgtta 2520
aaggcgagct gtaggcacca aaaaacctat tatggactga attgtgttcc tcaaattcat 2580
atgttgaagt gctaacccca agtaccaaat gtgactgtat ttggggatag ggtccctgaa 2640
gaagtcactc agctggaagg agtcatattg gattaggtgt tgggaattgg ctggccaagg 2700
gagaaatcaa ggctggaacc aagtgtgaa ctctcacatc aggtcctttg ctctgttcc 2760
ctggacccta atccaatatg actggcatct ttatatgaag aggaagaggc accagagggg 2820
acacacgcag agaaaaggcc atgtgtggac acagtaagat gacggacatc tgtaagccaa 2880
ggagggaaac ctccagaaga accagccttg cctgcacctt gatcttggag gtccagtctc 2940
cagaactgtg aaaaaaatga actggtgttg tttaaatccc ccagtcgtgg tattttgtca 3000
tggtggccct agaagacaat atacaaccca aaggaatatt ctttccactt tctccctctt 3060
ccactttata gtttttctc ctctgttctt ttcttttctt cttttacttt ccttttcttc 3120
tcttctcttt cctctggttt ttaattttta ttttaatttt tggccttctt atacctccat 3180
ttgcctctcc aggaagctga attccagaca attaatcatt catctcatca gttcagcaaa 3240
gcaaatcccc tcaatgggtt cttttgtgat tcgattatta tgggatcaga atgtatctta 3300
ttcctctggg aaaaatgaaa cataaaaatt tcagaaat 3338

```

<210> 66
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

Met Asn Trp Cys Cys Leu Asn Pro Pro Val Val Val Phe Cys His Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Arg Arg Gln Tyr Thr Thr Gln Arg Asn Ile Leu Ser Thr Phe
 20 25 30

Ser Leu Phe His Phe Ile Val Phe Ser Pro Ser Phe Leu Ser Phe Ser
 35 40 45

Leu Leu Leu Ser Phe Ser Ser Leu Leu Phe Pro Leu Val Phe Asn Phe
 50 55 60

Asn Phe Asn Phe Trp Pro Ser Tyr Thr Ser Ile Cys Leu Ser Arg Lys
 65 70 75 80

44/223
342-10PCT.txt

Leu Asn Ser Arg Gln Leu Ile Ile His Leu Ile Ser Ser Ala Lys Gln
85 90 95

Met Pro Ser Met Val Ser Phe Val Ile Arg Leu Leu Trp Asp Gln Asn
100 105 110

Val Ser Tyr Ser Ser Gly Lys Asn Glu Thr
115 120

<210> 67
<211> 19
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Oligonukleotid

<400> 67
ctaaaggtga aggaaaggc

19

<210> 68
<211> 17
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Oligonukleotid

<400> 68
cgctcatctt ctctca

17

<210> 69
<211> 1119
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 69
tcaccctcct ggccaattgt gttgcacctt gggcactgaa tcacatgagc cgtcgactaa 60
gccagatgct tctcatgttc ctactggcaa cctgccttct ggccatcata tttgtgcctc 120
aagaaatgca gaccctgcgt gtggttttgg caaccctggg tgtgggagct gcttctcttg 180
gcattacctg ttctactgcc caagaaaaatg aactaattcc ttccataatc aggtacaaaa 240
gtttatgtgt gctctgtcat tctcaaaaatg gacctgtctc aaccaattga cacttaacaa 300
gggaaaaaaa tccaagacaa gttagttaaa aaacaatcaa atgtaatagt cataaaaaaca 360
acaaattaca gcccaagttt atatcaagct gactttgttc cagacgctgc attaatgtctt 420
ttaatgcagt atcccatgta ccttctgaac cacctgaaag gttgatgtta aggaaaatag 480
cattttgtaa atgataaaaa tgtgtcta atcattgtga atctaaaata aattgctagc 540
aaataagaga aaatttcaaa agcaagagta tggtatcacc tccatgtgtt taagtgtca 600
tccataatca cagcaaaatg ataaatcaca aattatatgt atgattttta acaacttttc 660
ctctgttgct gtttttactc caaggggaag agctactgga atcactggaa actttgctaa 720

45/223

342-10PCT.txt

tattggggga gccctggctt ccctcatgat gatcctaagc atatattctc gacccctgcc 780
 ctggatcatc tatggagtct ttgccatcct ctctggcctt gttgtcctcc tccttcctga 840
 aaccaggaac cagcctcttc ttgacagcat ccaggatgtg gaaaatgagg gagtaaatag 900
 cctagctgcc cctcagagga gctctgtgct ataggctctgt gctgaggaaa gcaaacacc 960
 atttagggct accatcccc aaaaaggctt agatctgggc tattcccatg tagtcagtgc 1020
 ctttgccctt ggtgtatcct catcccttcc acagtgcct catacatccc ctgagcctca 1080
 ctatgcaca cagaccatct ctgccagcc tgtccagga 1119

<210> 70
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Met Ile Phe Asn Asn Phe Ser Ser Val Ala Val Phe Thr Pro Arg Gly
 1 5 10 15

Arg Ala Thr Gly Ile Thr Gly Asn Phe Ala Asn Ile Gly Gly Ala Leu
 20 25 30

Ala Ser Leu Met Met Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Arg Pro Leu Pro Trp
 35 40 45

Ile Ile Tyr Gly Val Phe Ala Ile Leu Ser Gly Leu Val Val Leu Leu
 50 55 60

Leu Pro Glu Thr Arg Asn Gln Pro Leu Leu Asp Ser Ile Gln Asp Val
 65 70 75 80

Glu Asn Glu Gly Val Asn Ser Leu Ala Ala Pro Gln Arg Ser Ser Val
 85 90 95

Leu

<210> 71
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 71

ttctggccat catatttgct c

21

<210> 72
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>

46/223
342-10PCT.txt

<223> oligonukleotid

<400> 72

agtgattccc agtagctctt c

21

<210> 73

<211> 2837

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

atatcacctc ctaggaaata tgcagtaaga tggatttgtt gtctaaaggt taaactcttt	60
ttccaacaga tggatctagg ccgtatggag gattcactgc ttctcatacc tccagtgaag	120
atgcagataa agtgggatgt tgtaaatgta cttcatttta atcaggaaga agctgctatg	180
gtgaatttaa aacttgtaat gccattagat gagcttctag cacagtttca gtcattgtac	240
catgaggatt ggtgtgacct gtcccatatt ccgtgggtcca ttatttggtg ctgaaagaga	300
ccatctacct cctagaagtg tgtgggtgggt ctcttccaaa tactcttgaa ggaaacttta	360
cttctcttgg ctatgatgga gtcaggaatt actcgagaaa cctaaactgt gaatggactc	420
tcagcaatcc aaatcagga aattcatcta tttatattca ttttgaagat tttacctag	480
aaagtcacca agactgtcaa tttgatgtcc ttgagtttcg agtgggtttg ttaagagcct	540
ggtaagaagt gcaagattga caaaggtaag gttagtagcg gaggtgaagt aaagcttgaa	600
tataggaaac ctgggaccac ttgccattgc agtggataaa attttcaaga tttcgttgaa	660
tttgaaagtc aaagattcca ttttaaagcc attgactacc attgtccagt cgctattggg	720
gccaggccat gttacaaagg atattgaacg tttgggctta atgtgagggc ttgtgacct	780
gagctctggag gttgcaaggg agacagccaa gtgatgtgtc atggggaaac cttcttcagg	840
tggattttga ggcttcactg caatactagc ttctgtgtgc tgctgcaaca aattattatt	900
attattatta ttattattat tattattatt ttcagatgga gtctcgctct gtcactcagg	960
ctggagtgcg gtgggtgcgat ctgagctcgt tgcaagctcc gccttgtagg ttcatgccat	1020
ttctcgtgct cagctccca agtagctggg actacaggaa cccgccacca cacctggcta	1080
atgtttcgta tttttagtag aggtggggtt tcatcgtgtt agccaggatg gtctcgtct	1140
cctgacctag tgattcacct gtcttggcct cccaaagttc tgggattaca ggcgtgagcc	1200
acacacttag tgtctttaa caacatatat gtattctctc acagtctctg aggccagaat	1260
tctaaattcc ctccactga gtcaagggtg gagcagggca agtgccttcg gaggtctgt	1320
gggagaatcc atttcctggc tctggaggca gcctgcactc ctgactttt gatgccctcc	1380
ttgaatgact ccaatttctc gttccatca ctacacctcc caccactctc ccatcacctg	1440
ctctgctctt acaaggatca gtgagtacat caacttgcca cctaaagaag ccgggataat	1500
cttccctgcc aaaggctcct aacttcatta catctgcaa gcttctttta ccatataagg	1560
tgcaccgggt acttcttgag cattgggatg atctgcttca cctccagtca cacagcttcc	1620
aggcactggg agtggctctc ctgcaggatg ttgagcttcg acttggccag agaaatggaa	1680

342-10PCT.txt

tggttgcatac acttatctac gtaaacaatt gaagaattgt ctgaaagaaa agcagaagga	1740
acatctgaag gaacacctga tgaggctgca cccttggcgg aaagaacacc tgacatggct	1800
gaaagcttgg tggaaaaacc acctgatgag gctgcaccct tggaggaggg aacagctgac	1860
aaaattcaat gtttggggaa agcaacatct ggaaagtgtg aacagtcagc agaagaaaca	1920
cctaagaaaa ttatgaggac tgcaaaagaa acatctaaga aatttgcata gccagcaaaa	1980
gaaagaccta ggaagatcac atgggaggaa aaataaacat ctgtaaagac tgaatgcgtg	2040
gcaggagtaa tacctaataa aactgaagtt ttggaaaaag gaacatctaa gatgctcacg	2100
tgtcctacaa aagaacatc tacaaaagca agtacaaatg tggatgtgag ttctgtagag	2160
tctatatcca gagtctcacc ctgtcaccca ggctggaatg caatggcacg atctcggtc	2220
actgcaacct ccacctccca gaaggaagca acaagacag caactgaaca acaagaaaat	2280
gatattggaa ttattgaatg agcgccataa gatctaaca ataagatgcc cacatcagag	2340
tcaggacaaa aagaagatac gaaatcacct tcagtttctg aggtcacagc tatggatgtg	2400
gaagagatag gaaaggcctc accacttaag atagaagcag cagctgcata gtggtaacag	2460
caatgagtgg atgtcaaaag acagattcaa ctagcctatc aatattcttg ggtgcagttc	2520
cttctcatga aagagcaagg gaacttaaaa aatatcactg tgaacaactt acagcaaaaa	2580
taaaacaaat gaaaaataag ttttgggtac tacaaaagga actatcagaa gcaaaaataa	2640
aattgcagta agtgaatcaa aaggttaaat gggaaacaaga gctctgcagt gtgagcttgg	2700
aatgaagttg ataatagtga gaccttgttg gtacaagact atgtaacaca acctgcactt	2760
ctcaacaaaa aattgctttt ctgacttctg cactcagtag gtatcttttg aaaataatct	2820
cctattggta ctgaggc	2837

<210> 74
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 74

Met Cys His Gly Glu Thr Phe Phe Arg Trp Ile Leu Arg Leu His Cys
 1 5 10 15

Asn Thr Ser Phe Leu Leu Leu Leu Gln Gln Ile Ile Ile Ile Ile Ile
 20 25 30

Ile Ile Ile Ile Ile Ile Ile Phe Arg Trp Ser Leu Ala Leu Ser Leu
 35 40 45

Arg Leu Glu Cys Ser Gly Ala Ile Ser Ala Arg Cys Lys Leu Arg Leu
 50 55 60

Val Gly Ser Cys His Ser Arg Ala Ser Ala Ser Gln Val Ala Gly Thr
 65 70 75 80

48/223

342-10PCT.txt

Thr Gly Thr Arg His His Thr Trp Leu Met Phe Arg Ile Phe Ser Arg
 85 90 95

Gly Gly Val Ser Ser Cys
 100

<210> 75
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 75
 catctacctc ctagaagtgt g 21

<210> 76
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 76
 cactcgaaac tcaaggacat c 21

<210> 77
 <211> 5868
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 77
 gatctctccc atgaagtgc caggatagag aagcaccaga accgccaaaa gtatgggctg 60
 tgcgtcatct tcctttcctg taccatgatg cccaacttta aagagctgat ccatttcgag 120
 gtcagcatcg gtcactatgg gaacaagatg gacctgaatt acaagcctct agtctcaagc 180
 acaccgtaca gccagtgat atatgatggg aacatctacc attatgtgcc ctggtacaac 240
 accaagcctg tcgtggccgt gacctccaac tgggaggacg tcagcttccg catgaactgc 300
 ctcaacctcc tccacttcac tcgggaccgc ctgaaagcca acctggacac cctgaaatcc 360
 acgcggaatc cgaaggatcc agctctcctc taccagtggg agaaactgct gaggagctg 420
 gcagaggact gcaagcgccc tctgccctgc atgacctatc agcccaaagc caccagcctg 480
 gacaggaaga ggtggcagct ccgcagcctc ctctgcagg aactggccca aaaggccaag 540
 caagccaagc ccaaggacat ggtggccaca gcggaggact ggctgtaccg cctcaacacc 600
 gtgctccctg agccccagat gggcctccct gacgtgatga tttggctggt ggccaaggag 660
 cagcgagtgg cctatgcaca gtacccagag ggtgaaggac agaaggatgt gctcccagct 720
 cacctccggg tctgcatgtg gcttggaat gtcacagaca gcaaggacct gcagctgctc 780
 cgccagggtg acacagcggg gtacgccgag atggtgagtg tatgagaatc aggccaagta 840
 taaagaccag tgggggcagc aggggctgta tcactgcccc aacttctcgg atgtcatggg 900

342-10PCT.txt

gaacaagacc	ctccccatga	cggatttcca	accacccctg	ggatggcact	ggcaggacag	960
ctggacagtg	gaacctcaga	gaaggctcct	cctggacata	gacatcaaca	agagccaggt	1020
gctggaggag	gtatatgaga	accagggccg	tgacaccaga	ggggcctggg	ggcctgccgc	1080
catcccaaac	acagacgtga	atggacagcc	catggaggcc	cgggagaacg	tgaagtgtcc	1140
ccaaggctgg	cactttaaga	aggactgggt	ggtggagctg	aaccacgcag	tggacagtaa	1200
gggctgggag	tatggagtgg	ggatcccacc	gtcgggacct	ccccaggtct	ggagcccggg	1260
ggagaagacc	taccactcgt	gccgccgccc	gcgctggggc	cgtgtgcgct	tcaggaacca	1320
tggggagctg	agccacgagc	aggagaccct	ctccttcctg	cagctggggc	tggccaaggg	1380
cggaggaggag	ggctgggagt	atgacacctt	cggctccaag	ttccacctca	accctcagcc	1440
ccagagccgg	ttccgccggc	gctgctggcg	ccgcaggctg	gcccccaaca	aggacaaggg	1500
catcgcgccc	atatctctcc	tggaggggtc	cttggtctatg	gatctgaaat	accacgctgg	1560
gaaggaagag	gacagcaaga	catggccatg	gggtctggac	agacagttca	gggaccccc	1620
gaggcaggac	acccggcccc	ccaacttgcc	cttcatctac	tgcaccttca	ataagcccc	1680
ctactaccag	ctcttctgct	acatctacca	ggcccggaac	ctggtgtcca	atcagatcct	1740
gacattccaa	gggcccctca	ttcgggtggt	cttctgaac	cacagccagt	gcacccaaac	1800
cctgaggagc	tctgcaggcc	ccacatgggc	ccagacactc	atcttccagc	acctccttct	1860
gtacgagaac	ccacaggaca	ccaaagagag	cccaccgctt	gtggtgctgg	agctgtggca	1920
gcgtgacttc	tggggcaagg	agagcttgtg	gggacggagc	gtgtggcccc	caatggtctg	1980
gctggatctc	caggaccgga	tccctgcccc	catgagggtg	catccccctg	taaaggagtt	2040
ggggaaggaa	gagggcgaga	tcttggcatc	ctgtgagctg	atcctccaga	ctgagaagct	2100
tggagagaag	cagctgccta	tcttaagcgt	tccctggaag	aatggggcat	acacactccc	2160
caagagcatc	cagcccacga	taaagaggat	ggccattgag	gtgctggcga	tgtgggatgg	2220
ggacggtggg	caggacaggc	gggggtgggc	tggagtgcgc	tgacgccttc	tgtgtgtcct	2280
ccctgactac	tggatccaaa	gtcacacccc	cgaaaaagac	tacctgggag	gtggagggag	2340
acaggagaga	aacgaagagg	ttctggtgta	acactggaaa	tcattttacc	acaaacctct	2400
gcagtgagga	gtaggcaaag	ggctgtagca	tgcagtatca	cttgtgggac	tcacgctgcc	2460
cctgcgcagt	agcaactact	ttgcagagaa	ggaaatagag	gtccaagag	ataacacatt	2520
ccacgcacag	tgatgcaggg	actaactgac	agggccattt	aggcccagcc	ctgtctgact	2580
gcagatgcc	ggatgttgct	cacctctctt	ctgagagtag	catgagggtc	ctcattcaga	2640
agctgtgtgc	cctgccgcaa	atgtggcaaa	gagcacaaga	cggtcaggcc	tctgggactg	2700
aaggcttccc	caagatcagg	caacttggct	ggttcccgtc	ttaggccccg	aggaggccca	2760
aagtcagggt	gcagctatct	cctggcagga	tgccagggtc	ctgaatggcc	atggggctct	2820
caatgagcta	gacggcacag	gggcccctgag	aaatccaggc	acttcctgct	tcttcaggcc	2880
tcagaggcag	tcggcttcag	gaactcctac	ctgagaactg	atgaggccag	acaaggcagc	2940

342-10PCT.txt

gggtgaggag	gggcaatgcc	tgcgggctat	ggaggtcagt	ggaggatgca	gccagtggcc	3000
agaggtcacc	tccctcatgg	gttgggggac	agcgtcccag	ccccgagggc	aagcactgat	3060
ccctcacagg	acggggaagc	ctgtccttgt	gcgccttcag	acactggctc	ctctgcagcc	3120
ccattccctg	gccctgcagg	ctcctgctgc	accgctattg	ccccctagcc	cccttctctg	3180
gccaggaccc	cattacagag	gcgctgcctg	ccccctgtcc	tgccctcctt	ctttgttctg	3240
gtagatcctg	gcctggggcc	ttcggaacat	gaagaaggcg	agctcccccc	agctcctggt	3300
ggaattcggg	gaagagtccc	tgaggacaga	acccatcagg	gactttcaga	ccaaccccaa	3360
cttccccgag	tctgagctg	tcctagtcct	cacagtgtct	atgccgacgg	aggaggccta	3420
tgactgccc	ctcgtggtga	aggtggtaga	caactgggcc	ttcggccagc	agaccgtgac	3480
gggccaggcc	aacatcgact	tcctccagcc	ctacttctgt	gaccctggg	ctcaagacta	3540
tatgcacca	aagcttccaa	cgctgtctga	gaagaagcac	caagacttcc	taggctacct	3600
ctacagaaag	ttctgggtca	agtccagtaa	agcagaggat	gagtatgagc	atgaggtgga	3660
ctggtggagc	aagctgttct	gggccacaga	tgagcacaa	tcctgaagt	acaagtacaa	3720
agactaccac	accctcaagg	tgtatgagt	tgagctggag	gccgtgccag	ccttccaggg	3780
cctgcaggac	ttctgccaga	ccttcaaact	ctaccaggag	cagcccaagt	tggacagccc	3840
cgtggtaggg	gagttcaagg	gccttttccg	catctacccc	tttcctgaga	atccagaagc	3900
cccaaagccc	ccgctgcagt	tcttggtttg	gccagagaga	gaggacttcc	cccagccgtg	3960
cttggtgcgg	gtgtacatgg	tacgagccat	caacctgcag	ccccaggact	acaatggcct	4020
gtgtgacctt	tatgtgatcc	tgaaactggg	caagacagag	cttggcaacc	gggacatgta	4080
ccagcccaac	actctggatc	ccatcttttg	catgatgttt	gaactcacct	gcaacatacc	4140
cctggagaag	gacctagaga	tccagctcta	tgacttcgac	ctattttcac	ctgatgataa	4200
gataggaacc	acagtcatcg	accttgaaaa	ccgactccta	tctggctttg	gagctcattg	4260
tgggctctcc	aaatcctact	gccagtcagg	gccctttaga	tggcgggac	agatgcccc	4320
aagctaacct	ctagaacgct	atgccaaagg	gaaagggcta	cctccgcctc	tgttcagtc	4380
tgaggaagat	gctgttttct	ataatgggaa	aaagttcaag	ctgcaaagct	ttgagcccaa	4440
aaccctact	gttcatgggt	tgggacccaa	gaaggaacgc	cttgactgt	acctcctgca	4500
cacccagggg	ctggtacctg	agcacgtgga	gacccgcaca	ctgtacagcc	acagccagcc	4560
aggcatcgac	cagggaaagg	tgcaaagtgt	ggtggacatc	ttccccaaga	agctggggcc	4620
tcctggcccc	caagtcaaca	tcaaccccag	aaagcctaaa	cggtatgagc	tgcatgcat	4680
catctggaag	actgccaatg	tggacctggt	ggatgacaat	ttaagtagag	agaagacgag	4740
cgacatctac	atcaaaggg	ggttatacgg	gctggagaag	gacatgcaga	agacagacat	4800
ccactaccac	tcgtgactg	gggaggccga	cttcaactgg	cggttcatct	ttaccatgga	4860
ctacctggcg	gcggagcgca	cgtgtgtcca	gagccagaag	gattacatat	ggagcctgga	4920
tgccacgtcc	atgaagttcc	cagcccagct	tatcatccag	gtctgggaca	atgacatctt	4980

342-10PCT.txt

```

ctcccccgac gacttcctag gggtcctgga gctggatttg tctgacatgc ccctcccggc 5040
tcggcacgcc aagcagtgtc ccatcaggat gatggacgcc gacccaagt ggcctattt 5100
catccaatac aagcacttct ccctctttaa gaagaagact gtgactggct ggtggccttg 5160
ccaggtcctc gatgggtggca aatggcgctt gtcgggcaag gtgaagatga gcctggagat 5220
tctgtcagag aaggaagcct taatcaagcc agccgggcca ggccagtcgg aaccaacca 5280
gtacccaca cttcatctc ccctacgcac caacacctct ttcacgtggc tgcggtcacc 5340
agttcaaaac ttctgtata ttttctggaa acgctatcgc ttcaaactca tagcctttat 5400
ggtcatatcg attatagcac ttatgtgtt taacttcac tattcagctc cgcactattt 5460
ggccatgagc tggatcaaac ctcaacttca gctgtatcct cccattaaaa tattcaatat 5520
catcaattca ctaaacacca gcaacgccag ctcttccatc ctccaccac aggatccaaa 5580
cctaaagcct acaatagacc atgagtggaa actccacca ggaccacaa atcacctgag 5640
tgatatcttc ccagaacttc cagccccagg agactaatta gtccatgctg cctggcttcc 5700
ctctgtctac caacagccct ccccttgggc tggctaccag ttctttgttt ctatcttcta 5760
gaatatatgc aagatgctag gaatattctg gctatttgtt tcagaaatca ctttcaacaa 5820
gacgagcaga gctgtaattt tccactgaaa taaacaagtt ctataaca 5868

```

<210> 78
 <211> 802
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 78

Met Lys Lys Ala Ser Ser Pro Gln Leu Leu Val Glu Phe Gly Glu Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Thr Glu Pro Ile Arg Asp Phe Gln Thr Asn Pro Asn Phe
 20 25 30

Pro Glu Ser Glu Ser Val Leu Val Leu Thr Val Leu Met Pro Thr Glu
 35 40 45

Glu Ala Tyr Ala Leu Pro Leu Val Val Lys Val Val Asp Asn Trp Ala
 50 55 60

Phe Gly Gln Gln Thr Val Thr Gly Gln Ala Asn Ile Asp Phe Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Tyr Phe Cys Asp Pro Trp Ala Gln Asp Tyr Met His Pro Lys Leu
 85 90 95

Pro Thr Leu Ser Glu Lys Lys His Gln Asp Phe Leu Gly Tyr Leu Tyr
 100 105 110

Arg Lys Phe Trp Phe Lys Ser Ser Lys Ala Glu Asp Glu Tyr Glu His
 115 120 125

342-10PCT.txt

Glu Val Asp Trp Trp Ser Lys Leu Phe Trp Ala Thr Asp Glu His Lys
 130 135 140
 Ser Leu Lys Tyr Lys Tyr Lys Asp Tyr His Thr Leu Lys Val Tyr Glu
 145 150 155 160
 Cys Glu Leu Glu Ala Val Pro Ala Phe Gln Gly Leu Gln Asp Phe Cys
 165 170 175
 Gln Thr Phe Lys Leu Tyr Gln Glu Gln Pro Lys Leu Asp Ser Pro Val
 180 185 190
 Val Gly Glu Phe Lys Gly Leu Phe Arg Ile Tyr Pro Phe Pro Glu Asn
 195 200 205
 Pro Glu Ala Pro Lys Pro Pro Leu Gln Phe Leu Val Trp Pro Glu Arg
 210 215 220
 Glu Asp Phe Pro Gln Pro Cys Leu Val Arg Val Tyr Met Val Arg Ala
 225 230 235 240
 Ile Asn Leu Gln Pro Gln Asp Tyr Asn Gly Leu Cys Asp Pro Tyr Val
 245 250 255
 Ile Leu Lys Leu Gly Lys Thr Glu Leu Gly Asn Arg Asp Met Tyr Gln
 260 265 270
 Pro Asn Thr Leu Asp Pro Ile Phe Gly Met Met Phe Glu Leu Thr Cys
 275 280 285
 Asn Ile Pro Leu Glu Lys Asp Leu Glu Ile Gln Leu Tyr Asp Phe Asp
 290 295 300
 Leu Phe Ser Pro Asp Asp Lys Ile Gly Thr Thr Val Ile Asp Leu Glu
 305 310 315 320
 Asn Arg Leu Leu Ser Gly Phe Gly Ala His Cys Gly Leu Ser Lys Ser
 325 330 335
 Tyr Cys Gln Ser Gly Pro Phe Arg Trp Arg Asp Gln Met Pro Pro Ser
 340 345 350
 Tyr Leu Leu Glu Arg Tyr Ala Lys Arg Lys Gly Leu Pro Pro Pro Leu
 355 360 365
 Phe Ser Pro Glu Glu Asp Ala Val Phe Tyr Asn Gly Lys Lys Phe Lys
 370 375 380
 Leu Gln Ser Phe Glu Pro Lys Thr Pro Thr Val His Gly Leu Gly Pro
 385 390 395 400

342-10PCT.txt

Lys Lys Glu Arg Leu Ala Leu Tyr Leu Leu His Thr Gln Gly Leu Val
 405 410 415
 Pro Glu His Val Glu Thr Arg Thr Leu Tyr Ser His Ser Gln Pro Gly
 420 425 430
 Ile Asp Gln Gly Lys Val Gln Met Trp Val Asp Ile Phe Pro Lys Lys
 435 440 445
 Leu Gly Pro Pro Gly Pro Gln Val Asn Ile Asn Pro Arg Lys Pro Lys
 450 455 460
 Arg Tyr Glu Leu Arg Cys Ile Ile Trp Lys Thr Ala Asn Val Asp Leu
 465 470 475 480
 Val Asp Asp Asn Leu Ser Arg Glu Lys Thr Ser Asp Ile Tyr Ile Lys
 485 490 495
 Gly Trp Leu Tyr Gly Leu Glu Lys Asp Met Gln Lys Thr Asp Ile His
 500 505 510
 Tyr His Ser Leu Thr Gly Glu Ala Asp Phe Asn Trp Arg Phe Ile Phe
 515 520 525
 Thr Met Asp Tyr Leu Ala Ala Glu Arg Thr Cys Val Gln Ser Gln Lys
 530 535 540
 Asp Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Ala Thr Ser Met Lys Phe Pro Ala Arg
 545 550 555 560
 Leu Ile Ile Gln Val Trp Asp Asn Asp Ile Phe Ser Pro Asp Asp Phe
 565 570 575
 Leu Gly Val Leu Glu Leu Asp Leu Ser Asp Met Pro Leu Pro Ala Arg
 580 585 590
 His Ala Lys Gln Cys Ser Ile Arg Met Met Asp Ala Asp Pro Lys Trp
 595 600 605
 Pro Tyr Phe Ile Gln Tyr Lys His Phe Ser Leu Phe Lys Lys Lys Thr
 610 615 620
 Val Thr Gly Trp Trp Pro Cys Gln Val Leu Asp Gly Gly Lys Trp Arg
 625 630 635 640
 Leu Ser Gly Lys Val Lys Met Ser Leu Glu Ile Leu Ser Glu Lys Glu
 645 650 655
 Ala Leu Ile Lys Pro Ala Gly Arg Gly Gln Ser Glu Pro Asn Gln Tyr
 660 665 670

342-10PCT.txt

Pro Thr Leu His Pro Pro Leu Arg Thr Asn Thr Ser Phe Thr Trp Leu
 675 680 685
 Arg Ser Pro Val Gln Asn Phe Cys Tyr Ile Phe Trp Lys Arg Tyr Arg
 690 695 700
 Phe Lys Leu Ile Ala Phe Met Val Ile Ser Ile Ile Ala Leu Met Leu
 705 710 715 720
 Phe Asn Phe Ile Tyr Ser Ala Pro His Tyr Leu Ala Met Ser Trp Ile
 725 730 735
 Lys Pro Gln Leu Gln Leu Tyr Pro Pro Ile Lys Ile Phe Asn Ile Ile
 740 745 750
 Asn Ser Leu Asn Thr Ser Asn Ala Ser Ser Ser Ile Leu Pro Thr Gln
 755 760 765
 Asp Pro Asn Leu Lys Pro Thr Ile Asp His Glu Trp Lys Leu His Pro
 770 775 780
 Gly Pro Thr Asn His Leu Ser Asp Ile Phe Pro Glu Leu Pro Ala Pro
 785 790 795 800

Gly Asp

<210> 79
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 79
 tggttcagtc tgaggaagat g

21

<210> 80
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 80
 atgatgcata gcagtcata c

21

<210> 81
 <211> 3170
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 81

342-10PCT.txt

ggctcaccga caacttcac	gccgccgtgc gccgccgaga cttcgccaac atgaccagcc	60
tggtgcacct cactctctcc	cggaaacacca tcggccaggt ggcagctggc gccttcgccg	120
acctgcgtgc cctccggggc	ctgcacctgg acagcaaccg cctggcggag gtgcgcggcg	180
accagctccg cggcctgggc	aacctccgcc acctgatcct tggaaacaac cagatccgcc	240
gggtggagtc ggcggccttt	gacgccttcc tgtccaccgt ggaggacctg gatctgtcct	300
acaacaacct ggaggccctg	ccgtggggagg cggaggccca gatggtgaac ctaaacaccc	360
tcacgctgga ccacaacct	atcgaccaca tcgcggaggg gaccttcgtg cagcttcaca	420
agctgggtccg tctggacatg	acctccaacc gcctgcataa actcccgccc gacgggctct	480
tcctgaggtc gcagggcacc	gggcccaggc cgcccacccc gctgaccgtc agcttcggcg	540
gcaacccccct gcactgcaac	tgcgagctgc tctggctgcg gcggctgacc cgcgaggacg	600
acttagagac ctgcgccacg	cccgaacacc tcaccgaccg ctacttcttg tccatccccg	660
aggaggagtt cctgtgtgag	cccccgctga tcacacggca ggcggggggc cgggccctgg	720
tggtggaagg ccaggcgggtg	agcctgcgct gccgagcggg gggtgacccc gagccggtgg	780
tgcactgggt ggcacctgat	gggcggctgc tggggaactc cagccggacc cgggtccggg	840
gggacgggac gctggatgtg	accatcacca ccttgaggga cagtggcacc ttcacttgta	900
tcgcctccaa tgctgctggg	gaagcgacgg cgcccgtgga ggtgtgctg gtacctctgc	960
ctctgatggc acccccgccg	gctgccccgc cgctctcac cgagcccggc tcctctgaca	1020
tcgccacgcc gggcagacca	ggtgccaaacg attctgcggc tgagcgtcgg ctctgtggcag	1080
ccgagctcac ctgaaactcc	gtgctcatcc gctggccagc ccagaggcct gtgcccggaa	1140
tacgatgta ccaggttcag	tacaacagtt ccgttgatga ctccctcgtc tacaggatga	1200
tcccgtccac cagtcagacc	ttcctggtga atgacctggc ggcgggccgt gcctacgact	1260
tgtgcgtgct ggcggtctac	gacgacgggg ccacagcgct gccggcaacg cgagtgggtg	1320
gctgtgtaca gttcaccacc	gctggggatc cggcgccctg ccgcccgtg agggcccatt	1380
tcttgggcgg caccatgatc	atcgccatcg ggggcgtcat cgtgcctcg gtcctcgtct	1440
tcacggttct gctcatgatc	cgctataagg tgtatggcga cggggacagc cgccgcgtca	1500
agggtccag gtcgtccccg	cgggtcagcc acgtgtgctc gcagaccaac ggcgcaggca	1560
caggcgggc acaggccccg	gccctgccgg ccagagacca ctacgaggcg ctgcgcgagg	1620
tggagtccca ggctgcccc	gccgtcgccg tcgaggccaa ggccatggag gccgagacgg	1680
catccgcgga gccggagggtg	gtccttgga cgttctctgg cggctcggcc acctcgtgt	1740
gcctgctgcc atccgaggaa	acttccgggg aggagtctcg ggccgcgggtg ggccctcgaa	1800
ggagccgatc cggcgccctg	gagccaccaa cctcggcgcc ccctactcta gctctagttc	1860
ctggggggagc cgcggccccg	ccgaggccgc agcagcgcta ttcgttcgac ggggactacg	1920
gggcactatt ccagagccac	agttaccgcg gccgcgcccg gcggacaaag cgccaccggt	1980
ccacgccgca cctggacggg	gctggagggg gcgcggccgg ggaggatgga gacctggggc	2040

342-10PCT.txt

tgggctccgc cagggcggtgc ctggctttca ccagcaccga gtggatgctg gagagtaccg	2100
tgtgagcggc gggcgggcgcc cgggacgcct ggggtccgca gaccaaagc ccagccgcac	2160
ggacgctggg gcgggactgg gagaaagcgc agcgccaaga cattggacca gagtggagac	2220
gcgcccttgt ccccgggagg gggcggggca gcctcgggct gcggctcgag gccacgcccc	2280
cggtcccagg gcgggggttcg gggaccggct gccggcctcc ctccccctat ggactcctcg	2340
acccccctcc taccctctcc ctgcgcgct cgcggacctc gctggagccg gtgccttaca	2400
cagcgaagcg cggggagggg cagggccccc tgacactgca gactgagac acgagcccc	2460
tccccagcc cgtcacccgg gcccgggcg aggggcccac ttcttgatc tggtggact	2520
agatcctatt ctgtcccgcg gcggcctcca aagcctccca cccacccca cgcacattcc	2580
tggtcgggc gggctggct tggggcccc ctttctctgt ttccctcggt tgtctctatc	2640
ccgccctctt gtcgtctctc tgtagtgctt gcttttccct atttgcctct cttttctctc	2700
tgctctgtcg tctcttgctc ctggccctc cctggttttg tctagtctcc ctgtctctcc	2760
tgatttcttc tctttactca ttctcccggt caggtccac tggaaggacc agactctccc	2820
aaataaatcc ccacacgaac aaaatccaaa accaaatccc cctccctacc ggagccggga	2880
ccctccgccg cagcagaatt aaactttttt ctgtgtctga ggccctgctg acctgtgtgt	2940
gtgtctgtat gtgtgtccgc gtgtagtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg	3000
tgtgtgttgg gggagggtga cctagattgc agcataagga ctctaagtga gactgaagga	3060
agatgggaag atgactaact ggggccggag gagactggca gacaggcttt tctctctga	3120
gagacttaga ggtggggaat aatcacaaaa ataaaatgat cataatagct	3170

<210> 82
 <211> 684
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82

Met Thr Ser Leu Val His Leu Thr Leu Ser Arg Asn Thr Ile Gly Gln
 1 5 10 15

Val Ala Ala Gly Ala Phe Ala Asp Leu Arg Ala Leu Arg Ala Leu His
 20 25 30

Leu Asp Ser Asn Arg Leu Ala Glu Val Arg Gly Asp Gln Leu Arg Gly
 35 40 45

Leu Gly Asn Leu Arg His Leu Ile Leu Gly Asn Asn Gln Ile Arg Arg
 50 55 60

Val Glu Ser Ala Ala Phe Asp Ala Phe Leu Ser Thr Val Glu Asp Leu
 65 70 75 80

Asp Leu Ser Tyr Asn Asn Leu Glu Ala Leu Pro Trp Glu Ala Val Gly
 85 90 95

342-10PCT.txt

Gln Met Val Asn Leu Asn Thr Leu Thr Leu Asp His Asn Leu Ile Asp
 100 105 110
 His Ile Ala Glu Gly Thr Phe Val Gln Leu His Lys Leu Val Arg Leu
 115 120 125
 Asp Met Thr Ser Asn Arg Leu His Lys Leu Pro Pro Asp Gly Leu Phe
 130 135 140
 Leu Arg Ser Gln Gly Thr Gly Pro Lys Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Phe Gly Gly Asn Pro Leu His Cys Asn Cys Glu Leu Leu Trp Leu
 165 170 175
 Arg Arg Leu Thr Arg Glu Asp Asp Leu Glu Thr Cys Ala Thr Pro Glu
 180 185 190
 His Leu Thr Asp Arg Tyr Phe Trp Ser Ile Pro Glu Glu Glu Phe Leu
 195 200 205
 Cys Glu Pro Pro Leu Ile Thr Arg Gln Ala Gly Gly Arg Ala Leu Val
 210 215 220
 Val Glu Gly Gln Ala Val Ser Leu Arg Cys Arg Ala Val Gly Asp Pro
 225 230 235 240
 Glu Pro Val Val His Trp Val Ala Pro Asp Gly Arg Leu Leu Gly Asn
 245 250 255
 Ser Ser Arg Thr Arg Val Arg Gly Asp Gly Thr Leu Asp Val Thr Ile
 260 265 270
 Thr Thr Leu Arg Asp Ser Gly Thr Phe Thr Cys Ile Ala Ser Asn Ala
 275 280 285
 Ala Gly Glu Ala Thr Ala Pro Val Glu Val Cys Val Val Pro Leu Pro
 290 295 300
 Leu Met Ala Pro Pro Pro Ala Ala Pro Pro Pro Leu Thr Glu Pro Gly
 305 310 315 320
 Ser Ser Asp Ile Ala Thr Pro Gly Arg Pro Gly Ala Asn Asp Ser Ala
 325 330 335
 Ala Glu Arg Arg Leu Val Ala Ala Glu Leu Thr Ser Asn Ser Val Leu
 340 345 350
 Ile Arg Trp Pro Ala Gln Arg Pro Val Pro Gly Ile Arg Met Tyr Gln
 355 360 365

Val Gln Tyr Asn Ser Ser Val Asp Asp Ser Leu Val Tyr Arg Met Ile
 370 375 380
 Pro Ser Thr Ser Gln Thr Phe Leu Val Asn Asp Leu Ala Ala Gly Arg
 385 390 395 400
 Ala Tyr Asp Leu Cys Val Leu Ala Val Tyr Asp Asp Gly Ala Thr Ala
 405 410 415
 Leu Pro Ala Thr Arg Val Val Gly Cys Val Gln Phe Thr Thr Ala Gly
 420 425 430
 Asp Pro Ala Pro Cys Arg Pro Leu Arg Ala His Phe Leu Gly Gly Thr
 435 440 445
 Met Ile Ile Ala Ile Gly Gly Val Ile Val Ala Ser Val Leu Val Phe
 450 455 460
 Ile Val Leu Leu Met Ile Arg Tyr Lys Val Tyr Gly Asp Gly Asp Ser
 465 470 475 480
 Arg Arg Val Lys Gly Ser Arg Ser Leu Pro Arg Val Ser His Val Cys
 485 490 495
 Ser Gln Thr Asn Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gln Ala Pro Ala Leu
 500 505 510
 Pro Ala Gln Asp His Tyr Glu Ala Leu Arg Glu Val Glu Ser Gln Ala
 515 520 525
 Ala Pro Ala Val Ala Val Glu Ala Lys Ala Met Glu Ala Glu Thr Ala
 530 535 540
 Ser Ala Glu Pro Glu Val Val Leu Gly Arg Ser Leu Gly Gly Ser Ala
 545 550 555 560
 Thr Ser Leu Cys Leu Leu Pro Ser Glu Glu Thr Ser Gly Glu Glu Ser
 565 570 575
 Arg Ala Ala Val Gly Pro Arg Arg Ser Arg Ser Gly Ala Leu Glu Pro
 580 585 590
 Pro Thr Ser Ala Pro Pro Thr Leu Ala Leu Val Pro Gly Gly Ala Ala
 595 600 605
 Ala Arg Pro Arg Pro Gln Gln Arg Tyr Ser Phe Asp Gly Asp Tyr Gly
 610 615 620
 Ala Leu Phe Gln Ser His Ser Tyr Pro Arg Arg Ala Arg Arg Thr Lys
 625 630 635 640

342-10PCT.txt

Arg His Arg Ser Thr Pro His Leu Asp Gly Ala Gly Gly Gly Ala Ala
 645 650 655

Gly Glu Asp Gly Asp Leu Gly Leu Gly Ser Ala Arg Ala Cys Leu Ala
 660 665 670

Phe Thr Ser Thr Glu Trp Met Leu Glu Ser Thr Val
 675 680

<210> 83
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 83
 cgaactccgt gctcatc

17

<210> 84
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 84
 cgcacaagtc gtaggca

17

<210> 85
 <211> 2206
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 85
 cgacaacgtc acccgcagac cggccaatcc cgccaggccg cggcccagtg gcgcccgcgc 60
 acaccgaaga cgacaccagc catccggcca atcccgcccc gccgcgcccc gcaggcccgc 120
 ccactcctcg cttctccact tcccttctcg aagtgtccgg tcgcttctcg caggcggcgc 180
 gcttgctggg tcacagttag gcggctccgc gcaggcgcag ccgggcgggc gaggagcggg 240
 gaagctgact cagggtgcg gccgggggtcc tgcggggtag gagcgcgagg ccggcctgag 300
 ggaggaggcc tagcgaccca tccggcgcct cccgccccgg gcacccgccc gcggccgcgc 360
 atcctgcggg cccaggagg cctccatctc aaaacaacgt gtttttagga tctcatccac 420
 tatcacagtt tcagctttcc ccaaactgga atgtgtcttt gcagacgccc atccttatta 480
 aagggcaaag acttctcata cacctaggat ggatcttata ttcttggcgg gactgcagag 540
 aagggtgccg gtcctgagtc ctcatgtcag ggcacaggct tccagccagt tctacctggg 600
 ttatgtttat ctcaattccc tgggtggtatt ggtgtctgct gggttttgcc agaattgaaga 660
 caccgtgttt tcatttgtca gttgattcgt attttccagg aagacattct gagattacag 720

342-10PCT.txt

cattgtctta gtcaaggtgc tgcagaagga cagaactaat aggatatatg tacatatgaa 780
agaaagttta tgaagaactg gctcacacca tcacaaggca aagteccatg acaggccatc 840
tgcaagctga ggagcgagga agccagcagt ggctcagccg gagtccaaca gcctcaaacg 900
gaatccaaca gttcaggctt cagtctgttg ccaaatgccc agagaccccg gaaagctact 960
gggtgttagtc ccagagccgg aaggccaaag aacctggagt gtgatgtcca agggcaggag 1020
gaatggacag aagcatctag catggggtaa agacgaaagc cagaagactc agcaagctag 1080
cttacctact ttcttctgcc tgccttggtc tagccgcgct ggcagccggt tggaggggtgc 1140
ccacccccac tgaggggtga tcttctctc ctagtccact gactcaaatt tcagtctctc 1200
tgggagcacc atcacaccag aaacaatacc agccatctag ccacccttca gttcaccatc 1260
acaaccattg tcttattcat gaaacttctg cagaccacc ttaacctcca tcggtgactt 1320
ctacctgaag cctcttgatt gttgcccagt ggtgcttttt aaaataattt ccatagtttc 1380
ttctacacct ttagttggca ttctactgta aaggagagat tttattttct tactcattta 1440
tttgtttagtt tatagtcacc accatatgga tgcagagttc tgtctcattc actgggaagt 1500
attctattgc agtcattgatt tttttgatg ttcacatccc agagtgggtg agtgagcgcc 1560
ccttcacgct ggctcccag tgcagcgtg tccccgtcct tctctgact tttccttacc 1620
tcctggcctc agatattcca gggtcatttg ttctctccct gctccaaccc tgcagtcagc 1680
catctcccta gggacgttg ttccrttatg gaagggtggca tttagaagcc aggatattggg 1740
ctgagcactg tggctcatgc ttgtaatccc agcacttggg gaggccgaag tgggcggatc 1800
gctggaggcc aagagttctga gaccagcctg gctaacatgg tgaaaccctt ccccgctctt 1860
actacaaata aaaaatttagc tgggtgtgtt ggcacgtgcc tgtaatcca gttactcagg 1920
aggctgaagc accagaatct cttgaaccca ggaggccgag gttgcagtga gccaagattg 1980
caccactgca ctacagcttg ggtgacagcg cgagacaccg tctcaaaaag gataataatt 2040
taaaaaacag caggatttg gtgagcagtg cgctcattgc ttctgggctc tctcggtgga 2100
cataggctag gaatgtaaga tgtatgtgcc tgtgtatata cacacgtctg tagctatgtc 2160
tatgttgcac acatgtgttt ttccaaaaac caaatccata accatg 2206

<210> 86

<211> 93

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Met Asp Arg Ser Ile Gln His Gly Val Lys Thr Lys Ala Arg Arg Leu
1 5 10 15

Ser Lys Leu Ala Tyr Leu Leu Ser Ser Ala Cys Leu Val Leu Ala Ala
20 25 30

Leu Ala Ala Gly Trp Arg Val Pro Thr Pro Thr Glu Gly Gly Ser Ser
35 40 45

342-10PCT.txt

Ser Pro Ser Pro Leu Thr Gln Ile Ser Val Ser Leu Gly Ala Pro Ser
 50 55 60

His Gln Lys Gln Tyr Gln Pro Ser Ser His Pro Ser Val His His His
 65 70 75 80

Asn His Cys Leu Ile His Glu Thr Ser Ala Asp Pro Pro
 85 90

<210> 87
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 87
 aaactacgtg tggccaggat c 21

<210> 88
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 88
 cgacatgagg actcaggaca c 21

<210> 89
 <211> 455
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 89
 gtgaagacag ggagctcaag tgacctcctc cagggtatat agctgtggtg tgggaagcat 60
 catgagaaca cggctcttga tggggataat tactctgaat ctaccaggct gattaagcca 120
 cagcagatca gcaggtgaga attcaactgt ccagatagaa aggtggacat ggaaaaattg 180
 ggctttgcaa atggtcaccc aattcttgcc ttctgtgtct ccagatcacc cttcctatac 240
 cgccactctg gagaaagaag tacagaacgc taacaaggat ggcttggagt tgcagtggtc 300
 acctcagatc ttaaggtcac tttggagatg gaaccctgt gactaggaat ggcagaagag 360
 aaaggtagaa agagattgag tcctggggat gtggcagagc accatcctag ccccgtagtg 420
 cgtacttctg gacttccttt aaattgagag aaaca 455

<210> 90
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 90

342-10PCT.txt

Cys Phe Ser Gln Phe Lys Gly Ser Pro Glu Val Arg Ser Thr Gly Leu
 1 5 10 15

Gly Trp Cys Ser Ala Thr Ser Pro Gly Leu Asn Leu Phe Leu Pro Phe
 20 25 30

Ser Ser Ala Ile Pro Ser His Arg Gly Ser Ile Ser Lys Val Thr Leu
 35 40 45

Arg Ser Glu Val Thr Thr Ala Thr Pro Ser His Pro Cys
 50 55 60

<210> 91
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 91
 gaacacgggc tttgatggg

20.

<210> 92
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 92
 gccatccttg ttagcgttct g

21

<210> 93
 <211> 1230
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 93
 aggggcagag gggctctccc aacctaccc ctattttcgg tgatttttgt gtgagaatat 60
 taatattaaa aataaacgga gaaaaaaat cctgtttcgc taacggctgg tggtagcagg 120
 ttgagtaccg ggagggctgc aagaccgtga ttgatgggga ggactgcgca gaccctggcg 180
 aggggtgagcc cctccccgga ggcgcctgtg gaatgtccag ggctctggtc cgctcctcgg 240
 gatggggggg gcctaatcct agagccgcat tccaggataa ggggggtggg gagaggctgg 300
 gccgggggag gggcaggaaa gagggctata agggcagcgg ccagggcggg cgggatccag 360
 gcggggccatg gcggatgtcc ccggggcaca gcgagcgggt cctggtgacg gccagagcc 420
 ccgggacccc ctggactgtt gggcctgcgc tgttcttgta acagcccaga atctgctggt 480
 ggctgccttc aatcttctcc tgctggtgct ggtgctaggg accatcttgc taccgctgt 540
 caccatgctg ggcttcggct tcctctgcca ctctcagttc ctgcgctccc aggcaccccc 600
 ttgcaccgag cacctgcggg accccggttt caggcccta ctggtcaccg gattcctgct 660

342-10PCT.txt

```

cctcgtgccg ctgctcgtgc ttgctctggc cagctaccgc cgcctctgcc tgcgcctccg 720
cctagccgat tgcctcgtgc cctacagccg agccctttat cggcgtcggc gcgccccgca 780
gccgcggcaa atccgggacct caccaggggc ccaggccgtt cccacatcag gaaaggctctg 840
ggctctaata ga cctcagagtc aagaacaacc ctgacggctg cctccctctt tattcggccc 900
aaggacttga agccccggcat ctcccgacct gccctgcccc cacccttgcc tgagcggagt 960
cctagcatcc ccttgggagc agcagcgtca gtaggaccag tgctgagaaa agccccaca 1020
tcccgaaaaa cccactttcc ttccagacc cactctcaa tctgaacat ctaggctgga 1080
acctgcacac ctccccctca gctccgtcgt gaatgggaca acaatctcgt gccctcgttt 1140
tatggtgcag cttctctagt atttctgggg ctggggggcg gggctggagg ggaaggagt 1200
tccacgcata aataaagatt taacgaactg 1230

```

<210> 94
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94

Met Ala Asp Val Pro Gly Ala Gln Arg Ala Val Pro Gly Asp Gly Pro
 1 5 10 15

Glu Pro Arg Asp Pro Leu Asp Cys Trp Ala Cys Ala Val Leu Val Thr
 20 25 30

Ala Gln Asn Leu Leu Val Ala Ala Phe Asn Leu Leu Leu Leu Val Leu
 35 40 45

Val Leu Gly Thr Ile Leu Leu Pro Ala Val Thr Met Leu Gly Phe Gly
 50 55 60

Phe Leu Cys His Ser Gln Phe Leu Arg Ser Gln Ala Pro Pro Cys Thr
 65 70 75 80

Ala His Leu Arg Asp Pro Gly Phe Thr Ala Leu Leu Val Thr Gly Phe
 85 90 95

Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Val Leu Ala Leu Ala Ser Tyr Arg Arg
 100 105 110

Leu Cys Leu Arg Leu Arg Leu Ala Asp Cys Leu Val Pro Tyr Ser Arg
 115 120 125

Ala Leu Tyr Arg Arg Arg Arg Ala Pro Gln Pro Arg Gln Ile Arg Ala
 130 135 140

Ser Pro Gly Ser Gln Ala Val Pro Thr Ser Gly Lys Val Trp Val
 145 150 155

342-10PCT.txt

<210> 95
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 95
 ttcctctgcc actctcagtt c 21

<210> 96
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 96
 cgataaaggc ctcggctgta g 21

<210> 97
 <211> 1020
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 97
 atggaggagg aggaggagga tgatgactat gagaactcaa cacctcccta caaggacctt 60
 cctcccaagc cagggaccat ggaggaggag gaggaggatg atgactatga gaactcaaca 120
 cctccctaca aggaccttcc tccaagcca gggaccatgg aggaggagga ggaggatgat 180
 gactatgaga actcaacacc tccctacaag gaccttcctc ccaagccagg ttcaagtgct 240
 ccaccaagac ctccaagggc agcaaaggaa acagagaaac ccccaacttc ttgcaagccc 300
 cggaacatga caggcctgga cctcgccgct gtcacctgtc cacctcctca actggctgtg 360
 aatcttgagc cttctccatt gcagccatcc ctggccgcaa ctccagtccc ctggctcaat 420
 cagagggtctg gaggtccttg ctgctgccag aagagggtga tgggtgtacct gtgtctgctg 480
 gtgggtgactt cctgttctct gggctgcctt ggtctcactg tgaccctgat taagttgact 540
 ggcatggcag ggctagctgg cctgaagcat gacattgccc gtgtaagagc tgacaccaac 600
 cagtccctgg tggaaactttg gggcttatta gactgccgcc gaattacctg tcctgaaggc 660
 tggctgccct ttgagggcaa gtgttactac ttctcccaa gcaccaagtc atgggatgag 720
 gcccgatgt tctgccagga gaattactct cacttgggtca tcatcaatag ctttgctgag 780
 cacaattttg tggccaaggc ccatggctct ccacgggtgt actggctggg gctgaatgac 840
 agggcccagg aaggggactg gaggtggctg gatgggtctc ctgtgacatt aaggcaacca 900
 gaggaacca ataacatcca cgatgaggac tgtgctacca tgaacaaagg tggcacctgg 960
 aatgatctct cttgctacaa aactacgtat tggatttgtg agcggaaatg ttcctgttga 1020

<210> 98
 <211> 339
 <212> PRT

342-10PCT.txt

<213> Homo sapiens

<400> 98

Met Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Pro Pro
 1 5 10 15
 Tyr Lys Asp Leu Pro Pro Lys Pro Gly Thr Met Glu Glu Glu Glu Glu
 20 25 30
 Asp Asp Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Pro Pro Tyr Lys Asp Leu Pro Pro
 35 40 45
 Lys Pro Gly Thr Met Glu Glu Glu Glu Asp Asp Asp Tyr Glu Asn
 50 55 60
 Ser Thr Pro Pro Tyr Lys Asp Leu Pro Pro Lys Pro Gly Ser Ser Ala
 65 70 75 80
 Pro Pro Arg Pro Pro Arg Ala Ala Lys Glu Thr Glu Lys Pro Pro Leu
 85 90 95
 Pro Cys Lys Pro Arg Asn Met Thr Gly Leu Asp Leu Ala Ala Val Thr
 100 105 110
 Cys Pro Pro Pro Gln Leu Ala Val Asn Leu Glu Pro Ser Pro Leu Gln
 115 120 125
 Pro Ser Leu Ala Ala Thr Pro Val Pro Trp Leu Asn Gln Arg Ser Gly
 130 135 140
 Gly Pro Gly Cys Cys Gln Lys Arg Trp Met Val Tyr Leu Cys Leu Leu
 145 150 155 160
 Val Val Thr Ser Leu Phe Leu Gly Cys Leu Gly Leu Thr Val Thr Leu
 165 170 175
 Ile Lys Leu Thr Gly Met Ala Gly Leu Ala Gly Leu Lys His Asp Ile
 180 185 190
 Ala Arg Val Arg Ala Asp Thr Asn Gln Ser Leu Val Glu Leu Trp Gly
 195 200 205
 Leu Leu Asp Cys Arg Arg Ile Thr Cys Pro Glu Gly Trp Leu Pro Phe
 210 215 220
 Glu Gly Lys Cys Tyr Tyr Phe Ser Pro Ser Thr Lys Ser Trp Asp Glu
 225 230 235 240
 Ala Arg Met Phe Cys Gln Glu Asn Tyr Ser His Leu Val Ile Ile Asn
 245 250 255

342-10PCT.txt

Ser Phe Ala Glu His Asn Phe Val Ala Lys Ala His Gly Ser Pro Arg
 260 265 270

Val Tyr Trp Leu Gly Leu Asn Asp Arg Ala Gln Glu Gly Asp Trp Arg
 275 280 285

Trp Leu Asp Gly Ser Pro Val Thr Leu Arg Gln Pro Glu Glu Pro Asn
 290 295 300

Asn Ile His Asp Glu Asp Cys Ala Thr Met Asn Lys Gly Gly Thr Trp
 305 310 315 320

Asn Asp Leu Ser Cys Tyr Lys Thr Thr Tyr Trp Ile Cys Glu Arg Lys
 325 330 335

Cys Ser Cys

<210> 99
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 99
 atagctttgc tgagcacctt c 21

<210> 100
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 100
 aagagacact cagatatgga c 21

<210> 101
 <211> 1680
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 101
 atggccaatg tcaccttggt gacaggattt cttcttatgg ggttttctaa tatccagaag 60
 ctgcggattt tatatggtgt gctcttccta ctgatttacc tggcagccct aatgagtaac 120
 cttctcatca ttactctcat taccctggac gtaaagctcc aaacacccat gtacttcttc 180
 ctgaagaact tatccttttt ggatgtcttc ctggtgtctg ttccaatccc aaaattcatt 240
 gtcaacaacc taaccacaaa caattccatt tccattctag gatgtgcctt ccagctactt 300
 ttaatgactt ccttctcagc aggagagata ttatctctca ctgccatgtc ctatgaccgc 360
 tatgtagcca tctgctgtcc cctgaactac gaggtaatca tgaatactgg agtctgtgtg 420

342-10PCT.txt

ttaatggcaa	gtgtttcctg	ggccattgga	gggctctttg	gtactgcgta	cacagctggc	480
acattttcca	tgcctttctg	tggtccagtt	gtgattccac	agtttttctg	tgatgttcct	540
tcattactaa	ggattttcctg	ttctgaaaca	ctaattggraa	tttatgcagg	tattggagtt	600
ggtgcatggt	taagcatttc	ttgtttcctc	tgtattgtga	tctcttacat	ttatatcttc	660
tccactgtac	tgaagatccc	taccactaaa	ggactgtgtg	attggggttaa	agggctcagt	720
gcggggactc	tgttttctg	tttcagtacc	acaatggaca	caggcaacaa	aactctgccc	780
caggactttc	tcttactggg	ctttcctggg	tctcaaaactc	ttcagctctc	tctctttatg	840
ctttttctg	tgatgtacat	cctcacagtt	agtggtaatg	tggctatctt	gatgttggtg	900
agcacctccc	atcagttgca	tacccccatg	tacttctttc	tgagcaacct	ctccttcctg	960
gagatttggt	ataccacagc	agcagtgccc	aaagcactgg	ccatcctact	ggggagaagt	1020
cagaccatat	catttacaag	ctgtcttttg	cagatgtact	ttgttttctc	attaggctgc	1080
acagagtact	tcttctggc	agccatggct	tatgaccgct	gtcttgccat	ctgctatcct	1140
ttacactacg	gagccatcat	gagtagcctg	ctctcagcgc	agctggccct	gggctcctgg	1200
gtgtgtggtt	tcgtggccat	tgcagtgccc	acagccctca	tcagtggcct	gtccttctgt	1260
ggcccccg	ccatcaacca	cttcttctgt	gacattgcac	cctggattgc	cctggcctgc	1320
accaacacac	aggcagtaga	gcttgtggcc	tttgtgattg	ctgttgtggt	tatcctgagt	1380
tcatgctca	tcacctttgt	ctcctatgtg	tacatcatca	gcaccatcct	caggatcccc	1440
tctgccagtg	gccggagcaa	agccttctcc	acgtgctcct	cgcattctac	cgtggtgctc	1500
atttgggatg	ggccacagtt	tttcttccac	gtccgcacct	ctatcaaaga	tgcttgggat	1560
ctgatcaaag	ctgtccacgt	cctgaacact	gtggtgactc	cagttttaaa	ccccttcctc	1620
tatacgcttc	gtaataagga	agtaagagag	actctgctga	agaaatggaa	gggaaaataa	1680

<210> 102
 <211> 559
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 102

Met Ala Asn Val Thr Leu Val Thr Gly Phe Leu Leu Met Gly Phe Ser
 1 5 10 15

Asn Ile Gln Lys Leu Arg Ile Leu Tyr Gly Val Leu Phe Leu Leu Ile
 20 25 30

Tyr Leu Ala Ala Leu Met Ser Asn Leu Leu Ile Ile Thr Leu Ile Thr
 35 40 45

Leu Asp Val Lys Leu Gln Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Lys Asn Leu
 50 55 60

Ser Phe Leu Asp Val Phe Leu Val Ser Val Pro Ile Pro Lys Phe Ile
 65 70 75 80

342-10PCT.txt

Val Asn Asn Leu Thr His Asn Asn Ser Ile Ser Ile Leu Gly Cys Ala
 85 90 95
 Phe Gln Leu Leu Leu Met Thr Ser Phe Ser Ala Gly Glu Ile Phe Ile
 100 105 110
 Leu Thr Ala Met Ser Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Cys Pro Leu
 115 120 125
 Asn Tyr Glu Val Ile Met Asn Thr Gly Val Cys Val Leu Met Ala Ser
 130 135 140
 Val Ser Trp Ala Ile Gly Gly Leu Phe Gly Thr Ala Tyr Thr Ala Gly
 145 150 155 160
 Thr Phe Ser Met Pro Phe Cys Gly Ser Ser Val Ile Pro Gln Phe Phe
 165 170 175
 Cys Asp Val Pro Ser Leu Leu Arg Ile Ser Cys Ser Glu Thr Leu Met
 180 185 190
 Val Ile Tyr Ala Gly Ile Gly Val Gly Ala Cys Leu Ser Ile Ser Cys
 195 200 205
 Phe Ile Cys Ile Val Ile Ser Tyr Ile Tyr Ile Phe Ser Thr Val Leu
 210 215 220
 Lys Ile Pro Thr Thr Lys Gly Leu Cys Asp Trp Val Lys Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Ala Gly Thr Leu Phe Ser Gly Phe Ser Thr Thr Met Asp Thr Gly Asn
 245 250 255
 Lys Thr Leu Pro Gln Asp Phe Leu Leu Leu Gly Phe Pro Gly Ser Gln
 260 265 270
 Thr Leu Gln Leu Ser Leu Phe Met Leu Phe Leu Val Met Tyr Ile Leu
 275 280 285
 Thr Val Ser Gly Asn Val Ala Ile Leu Met Leu Val Ser Thr Ser His
 290 295 300
 Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser Asn Leu Ser Phe Leu
 305 310 315 320
 Glu Ile Trp Tyr Thr Thr Ala Ala Val Pro Lys Ala Leu Ala Ile Leu
 325 330 335
 Leu Gly Arg Ser Gln Thr Ile Ser Phe Thr Ser Cys Leu Leu Gln Met
 340 345 350

342-10PCT.txt

Tyr Phe Val Phe Ser Leu Gly Cys Thr Glu Tyr Phe Leu Leu Ala Ala
 355 360 365

Met Ala Tyr Asp Arg Cys Leu Ala Ile Cys Tyr Pro Leu His Tyr Gly
 370 375 380

Ala Ile Met Ser Ser Leu Leu Ser Ala Gln Leu Ala Leu Gly Ser Trp
 385 390 395 400

Val Cys Gly Phe Val Ala Ile Ala Val Pro Thr Ala Leu Ile Ser Gly
 405 410 415

Leu Ser Phe Cys Gly Pro Arg Ala Ile Asn His Phe Phe Cys Asp Ile
 420 425 430

Ala Pro Trp Ile Ala Leu Ala Cys Thr Asn Thr Gln Ala Val Glu Leu
 435 440 445

Val Ala Phe Val Ile Ala Val Val Val Ile Leu Ser Ser Cys Leu Ile
 450 455 460

Thr Phe Val Ser Tyr Val Tyr Ile Ile Ser Thr Ile Leu Arg Ile Pro
 465 470 475 480

Ser Ala Ser Gly Arg Ser Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ser Ser His Leu
 485 490 495

Thr Val Val Leu Ile Trp Tyr Gly Ser Thr Val Phe Leu His Val Arg
 500 505 510

Thr Ser Ile Lys Asp Ala Leu Asp Leu Ile Lys Ala Val His Val Leu
 515 520 525

Asn Thr Val Val Thr Pro Val Leu Asn Pro Phe Ile Tyr Thr Leu Arg
 530 535 540

Asn Lys Glu Val Arg Glu Thr Leu Leu Lys Lys Trp Lys Gly Lys
 545 550 555

<210> 103

<211> 25

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> Oligonukleotid

<400> 103

catttcttgt ttcatctgta ttgtg

25

<210> 104

<211> 20

342-10PCT.txt

<212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 104
 tggtgcctgt gtccattgtg 20

<210> 105
 <211> 499
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 105
 acacccacat ggtcggcgtg caggatattt cgctggaccc tagaaaagcc accacgacct 60
 gtggggccatg atgctacccc aatggctgct gctgctgttc cttctcttct tctttctctt 120
 cctcctcacc aggggctcac ttctccaac aaaatacaac cttttggagc tcaaggagtc 180
 ttgcatccgg aaccaggact gcgagactgg ctgctgccaa cgtgctccag acaattgcga 240
 gtcgcactgc gcggagaagg ggtccgaggg cagtctgtgt caaacgcagg tggtctttgg 300
 ccaatataga gcgtgtccct gcctgcggaa cctgacttgt atatattcaa agaatgagaa 360
 atggcttagc atcgccctatg gccgttgtca gaaaattgga aggcagaagt tggctaagaa 420
 aatgtttctt tagtgtctcc tctttcttgc tgcctcctcc tctccacct gctctcctcc 480
 ctacccagag ctctgtgtt 499

<210> 106
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 106

Met Met Leu Pro Gln Trp Leu Leu Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Phe
 1 5 10 15

Leu Phe Leu Leu Thr Arg Gly Ser Leu Ser Pro Thr Lys Tyr Asn Leu
 20 25 30

Leu Glu Leu Lys Glu Ser Cys Ile Arg Asn Gln Asp Cys Glu Thr Gly
 35 40 45

Cys Cys Gln Arg Ala Pro Asp Asn Cys Glu Ser His Cys Ala Glu Lys
 50 55 60

Gly Ser Glu Gly Ser Leu Cys Gln Thr Gln Val Phe Phe Gly Gln Tyr
 65 70 75 80

Arg Ala Cys Pro Cys Leu Arg Asn Leu Thr Cys Ile Tyr Ser Lys Asn
 85 90 95

Glu Lys Trp Leu Ser Ile Ala Tyr Gly Arg Cys Gln Lys Ile Gly Arg
 100 105 110

Gln Lys Leu Ala Lys Lys Met Phe Phe
 115 120

<210> 107
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 107
 tgtgtcaaac gcagggtg

17

<210> 108
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 108
 ggagggagca ctagaagaac

20

<210> 109
 <211> 659
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 109
 agcaaattac accattaatg tcatacctggc gaatgaaaca agagaatagt atttatcaga 60
 gaaagtctgg tgagttgaag tccaagaccc caggaaacaa ctagccctgc tgggctgccc 120
 ctcttcgga gtgggactat atgacctca tcaggccaat ccacgtcaca gaatggtcta 180
 ggcattggat gagtgcctca atctgagcca atgaaggta ttgctgagac attttactgg 240
 ttgccaggct gcaggcatcc caggcttcct gctgccctca tgtctacaac ctgtcgtctg 300
 gaacattcca ggagccactt ttatcacttg cagcaatctt cttcagttag ttccccagga 360
 cttgatttca tcttacaatc tgattccatg tgtctcccat attttaagga ttctttatta 420
 tttctggctt acagagaaca aacattatct tttgctttcc tggctgttc tagattttca 480
 aaaataactc tgtcacttct gttatatggt atcattgctt gtaattatct atttacttat 540
 ctgtctctgg actggactct ttacagacag gcaataacta attatctgtc tgtctggcat 600
 ttggtagtca ctcataaatc gtttattgca ttactaacta aataaaaaag ttgaccttg 659

<210> 110
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 110

Met Lys Val Ile Ala Glu Thr Phe Tyr Trp Leu Pro Gly Cys Arg His
 1 5 10 15

342-10PCT.txt

Pro Arg Leu Pro Ala Ala Leu Met Ser Thr Thr Cys Arg Leu Glu His
 20 25 30

Ser Arg Ser His Phe Tyr His Leu Gln Gln Ser Ser Ser Val Ser Ser
 35 40 45

Pro Gly Leu Asp Phe Ile Leu Gln Ser Asp Ser Met Cys Leu Pro Tyr
 50 55 60

Phe Lys Asp Ser Leu Leu Phe Leu Ala Tyr Arg Glu Gln Thr Leu Phe
 65 70 75 80

Phe Ala Phe Leu Val Cys Ser Arg Phe Ser Lys Ile Thr Leu Ser Leu
 85 90 95

Leu Leu Tyr Gly Ile Ile Ala Cys Asn Tyr Leu Phe Thr Tyr Leu Ser
 100 105 110

Leu Asp Trp Thr Leu Tyr Arg Gln Ala Ile Thr Asn Tyr Leu Ser Val
 115 120 125

Trp His Leu Val Val Thr His Lys Ser Phe Ile Ala Leu Leu Thr Lys
 130 135 140

<210> 111

<211> 25

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 111

atcctggcga atgaaacaag agaat

25

<210> 112

<211> 26

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 112

gcaaccagta aaatgtctca gcaatg

26

<210> 113

<211> 831

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

atgcgaagaa agaacctcac agaggtaaca gagtttgttt tcctgggatt ctccagattc

60

cacaaacatc acatcactct ctttgtgggtt tttctcatcc tgtacacatt aactgtggct

120

342-10PCT.txt

```

ggcaatgcc a tcacatgac catcatctgc attgaccgtc acctccacac tcccatgtac 180
ttcttcctga gcatgctggc tagctcaaag acagtgtaca cactgttcat cattccacag 240
atgctctcca gcttcgtaac ccagaccag ccaatctccc tagcagggtg taccacccaa 300
acgtttctct ttgttacctt ggccatcaac aattgcttct tgctcacagt gatgggctat 360
gaccactata tggccatctg caatcccttg agatacaggg tcattacgag caagaagggtg 420
tgtgtccagc tgggtgtgtg agcctttagc attggcctgg ccatggcagc tgtccaggta 480
acatccatat ttaccttacc tttttgtcac acggtgggtg gtcatttctt ctgtgacatc 540
ctccctgtca tgaaactctc ctgtattaat accactatca atgagataat caattttgtt 600
gtcagggttat ttgtcatcct ggtcccatg ggtctggtct tcactctcta tgcctctatc 660
atctccactg tcctcaagat tgcctcagct gagggttggg agaagacctt tgccacctgt 720
gccttcacc tcactgtggt cattgtccat tatggctgtg ctccattgc ctacctcatg 780
cccaagtcag aaaactctat agaacaagac ctcttctct cagtgccta a 831

```

<210> 114
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 114

Met Arg Arg Lys Asn Leu Thr Glu Val Thr Glu Phe Val Phe Leu Gly
 1 5 10 15

Phe Ser Arg Phe His Lys His His Ile Thr Leu Phe Val Val Phe Leu
 20 25 30

Ile Leu Tyr Thr Leu Thr Val Ala Gly Asn Ala Ile Ile Met Thr Ile
 35 40 45

Ile Cys Ile Asp Arg His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser
 50 55 60

Met Leu Ala Ser Ser Lys Thr Val Tyr Thr Leu Phe Ile Ile Pro Gln
 65 70 75 80

Met Leu Ser Ser Phe Val Thr Gln Thr Gln Pro Ile Ser Leu Ala Gly
 85 90 95

Cys Thr Thr Gln Thr Phe Phe Phe Val Thr Leu Ala Ile Asn Asn Cys
 100 105 110

Phe Leu Leu Thr Val Met Gly Tyr Asp His Tyr Met Ala Ile Cys Asn
 115 120 125

Pro Leu Arg Tyr Arg Val Ile Thr Ser Lys Lys Val Cys Val Gln Leu
 130 135 140

342-10PCT.txt
 Val Cys Gly Ala phe Ser Ile Gly Leu Ala Met Ala Ala Val Gln Val
 145 150 155 160

Thr Ser Ile Phe Thr Leu Pro Phe Cys His Thr Val Val Gly His Phe
 165 170 175

Phe Cys Asp Ile Leu Pro Val Met Lys Leu Ser Cys Ile Asn Thr Thr
 180 185 190

Ile Asn Glu Ile Ile Asn Phe Val Val Arg Leu Phe Val Ile Leu Val
 195 200 205

Pro Met Gly Leu Val Phe Ile Ser Tyr Val Leu Ile Ile Ser Thr Val
 210 215 220

Leu Lys Ile Ala Ser Ala Glu Gly Trp Lys Lys Thr Phe Ala Thr Cys
 225 230 235 240

Ala Phe His Leu Thr Val Val Ile Val His Tyr Gly Cys Ala Ser Ile
 245 250 255

Ala Tyr Leu Met Pro Lys Ser Glu Asn Ser Ile Glu Gln Asp Leu Leu
 260 265 270

Leu Ser Val Thr
 275

<210> 115
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 115
 cttcgtaacc cagaccca

18

<210> 116
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 116
 cttgctcgta atgaccct

18

<210> 117
 <211> 1233
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 117
 gaagcagcca ccaccatctt gggagctctg ggagcaagga cccctgtaac acattcatcc

60

342-10PCT.txt

```

ttgaatgaca aaatgtctgg tccagcatgg tattataaca taaacatgaa gaggaagaga 120
catgagagat acgcacagtg aagagaccaa gctgggacac agtacgaagg tggcatctgc 180
acgccaagca gagggacctc agaagaaact gagccagcca gcacccacc ttcgtctttg 240
acctccagcc tccagaacta aggatagagc tcttcattctc tgttagaaac gaccatcaaa 300
aagatacatc aattcattag aatcaaaagg acatgagtta tcagaattct ttctcctgaa 360
agaaagtgga gatcaaagggt aaaacttcta gagaatgaga tgaaggcaga tgaaagaagt 420
taacaagaca ttacatgact tgataatatt gcatgtatgc aaaaacctta tgaaatcaac 480
tgtgttctag cgaccacttg tttttctttt tgtcataata ctttttattc tcttgcaatg 540
atattgattc atctgcacct gacatcaact ctgcatttgt agaagggtgat aagaatacag 600
ggaaatggaa taagtggcct tgcctgcaat cccgcagcag cagaaatgtc catttcctct 660
ctcctgaata atactacatt ctccactggg ttccacaagt ttcyaggtaa aagcatgaac 720
atacacgaag tcaccatcac taccctcacc accaccacca ttatttcac catattcacc 780
ctttaatac gcaaacttcc tccaaggctt cctgaagtca cccagaaatg catttcccca 840
agagtgagtt gtgctaacat tgtatcctat ggaactctgg gaagctaccc agatcctcaa 900
ctcttgaggt cttgctgact gcatgttcca ggctccacat ttaagctcca gtgactgctg 960
atgactgcat gacctaacac atgtcctcaa tcctttcttg gcctcagttt cttcaccagt 1020
gaattctgaa tgctggaatt ggcaatatct caggttcttt ccaactggaa atacctatgc 1080
taataatctt agtaagtcaa tagccataga aacctactga caaatgagt attttaacag 1140
agacagttgt actttcttaa tttttagcag aagggaatgc atatgtataa tatctatgtt 1200
gccttctatg tgtaaaaata aatacacaga cac 1233

```

<210> 118
 <211> 90
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 118

Met Ser Ile Ser Ser Leu Leu Asn Asn Thr Thr Phe Ser Thr Gly Phe
1 5 10 15

His Lys Phe Arg Gly Lys Ser Met Asn Ile His Glu Val Thr Ile Thr
20 25 30

Thr Leu Thr Thr Thr Thr Ile Ile Ser Thr Ile Phe Thr Leu Leu Ile
35 40 45

Arg Lys Leu Pro Pro Arg Leu Pro Glu Val Thr Gln Lys Cys Ile Ser
50 55 60

Pro Arg Val Ser Cys Ala Asn Ile Val Ser Tyr Gly Thr Leu Gly Ser
65 70 75 80

342-10PCT.txt

Tyr Pro Asp Pro Gln Leu Leu Glu Ser Cys
 85 90

<210> 119
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 119
 caccacacct tcgtctttg 19

<210> 120
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 120
 gttttacctt tgatctccac tttc 24

<210> 121
 <211> 4209
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 121
 agttgcttga aagcaacgtg cctattcaca tggagaatct tccctttcct ttaaaattac 60
 ttagtgccctc atcgctaaac gccccagct ccacaccatg ggtgttggat atcttccctca 120
 ccttggtgtt tgccctgggg ttcttcttcc tattactccc ctacttatct tactttccatt 180
 gtgatgacct accctcacca tcgcctggga agagaaagt tccagtaggg cggaggcgga 240
 ggcccagagg caggatgaaa aaccacagtc tgagagctgg tagagagtgc ccgagaggcc 300
 tggaggagac ttcggaacct ctttcacaac tgcagagcct cctggggcca caccctgaca 360
 aagggtgactt tggtcagctc tccggtccag accccccagg tgaggtgggc gaaagagcac 420
 ctgatggagc ctcccagtc tctcatgagc ctatggaaga tgctgctccc attctctccc 480
 cgttagcttc cccggtacct caagccaagc atcctcagga tctggcctcc accccatcac 540
 caggcccaat gaccacctca gtctctctcc taagtgcctc ccagccacca gaaccttccc 600
 tccccctaga acacctctca cccgagccac ctgcactttt cctcaccca ccacacaccc 660
 ctgactctct ggcctgctct ccgcctctct caaaaggctt cactgctcct cccctgcggg 720
 actccacact gataactcca tctcactgtg actcagtggc acttccactg ggcaccgtcc 780
 ctcaaagctt gtctccacat gaggatttgg tggcttctgt ccagccatc tcaggccttg 840
 gtggctcaaa cagtcatgtt tctgcctcct cccggtggca ggagactgcc agaacctcgt 900
 gcgcctttta ctcatcagtc cagcaagatc ctctttcccg ccaccacca gagacctgtc 960
 agatggaagc tggtagcctg tttttgctca gctctgatgg ccagaatgtc gtggggatac 1020

342-10PCT.txt

aagtacacaga	aacagccaag	gtcaacattt	gggaagaaaa	agaaaatggt	ggatcattta	1080
caaatcaaat	gacccacaga	aagcacttaa	attctttggg	gaatttggt	aatcattgg	1140
atgctgagca	ggacaccaca	aacccaaaac	ccttctggaa	catgggagag	aactcgaaac	1200
agctgcccgg	acctcagaag	tgctcagatc	ctaggctctt	gcaggaaagt	ttttggaaga	1260
attatagcca	gcttttctgg	ggcctcccct	ctctgcacag	cgagtccttg	gtggctaacg	1320
cctgggtaac	tgacaggtct	tatactttac	agtctcctcc	tttcttggtc	aatgaaatgt	1380
ccaatgtctg	cccaattcaa	aggagacta	caatgtcccc	actgcttttc	caggcccagc	1440
ccctgtccca	ccgccaaccc	tttatttcat	ccacacccca	attcctgccc	acacctatgg	1500
ctcaggccga	ggctcaggcc	catcttcagt	cttctttccc	agtcctatct	cctgcttttc	1560
catccctgat	taagaacact	ggagtagctt	gccctgcac	gcagaataaa	gtgcaagctc	1620
tctccctacc	tgaaactcag	cacctgaat	ggcctttggt	gaggaaacaa	ctagaaggta	1680
ggttggtctt	accctctagg	gtccaaaaat	ctcaggacgt	ctttagtgtc	tccactccta	1740
accttcccca	ggaaagtgtt	acatccattc	tgcttgagaa	ctttccagtc	agtcctgaac	1800
tccggagaca	actggagcaa	cacataaaaa	agtggatcat	ccaacactgg	ggcaacctgg	1860
gaaggatcca	agagtctctg	gatctgatgc	agcttcggga	cgaatcacca	gggacaagtc	1920
aggccaaggg	caaaccaggt	ccctggcagt	cctccacgtc	cacaggtgaa	agcagcaagg	1980
aggcacagaa	ggtgaagtgc	cagctagaga	gggacctgtg	cccacatctg	gggcaaattc	2040
tggttgagac	cccacaaaat	ctatccaggg	acatgaaaag	cttcccacgg	aagggttctg	2100
gggtgacttc	tgaggagtgc	gaaaggaact	tgaggaagcc	cttgaggagt	gactcgggaa	2160
gtgatttatt	aagatgcaca	gagaggactc	atatagaaaa	catcctgaaa	gccacatgg	2220
gcaggaaactt	gggacagacc	aacgagggct	tgatccccgt	gcgtgtgcgt	cgatcctggc	2280
ttgctgtcaa	ccaggctctt	cccgtgtcca	acacccatgt	gaaaaccagc	aatctagcag	2340
ccccgaaaag	tgggaaagcc	tgtgtgaaca	cagcccaggt	gctttccttc	ctcgagccgt	2400
gtactcagca	ggggttggga	gcccatattg	tgagggtttg	ggccaaacac	aggtggggtc	2460
tacccctcag	ggtcctcaag	cccattcagt	gctttaaaact	ggaaaagggt	tcatacctgt	2520
cccttacgca	gcttgctggt	ccctcctcag	ccacctgtga	atctggggct	ggctcagaag	2580
ttgagggtgga	catgttcctt	agaaagccac	caatggcaag	tctgagaaa	cagggtgctga	2640
ccaaagcatc	tgatcacatg	ccagagagtc	ttctggcctc	ctcacctgca	tggaagcagt	2700
tccagagggc	accgcgagga	atcccatctt	ggaatgatca	tgggcccttg	aagcctcctc	2760
cagctggaca	ggagggcagg	tggccatcta	agccctcac	gtacagcctc	acaggcagca	2820
cccagcagag	caggagctta	ggagcccaat	cttcaaaggc	tggagagaca	agggaggcag	2880
tgcacaatg	cagagtcccc	ttggaaacct	gtatgctggc	aaacctccaa	gccacaagtg	2940
aggatgtgca	tggtttcgag	gtcctcagga	ccagcaaaa	ctctctacac	cctagagtgt	3000
ctgtctccca	agatccaaga	aagctgtgtc	ttatggagga	ggttggttagt	gaatttgagc	3060

342-10PCT.txt

```

ctggaatggc cacaaagtca gagacccagc ctcaagtttg tgccgctgtt gtgctccttc 3120
cagatgggca agcatctgtt gtgccccacg cttcagagaa tttggtttct caagtgcccc 3180
agggccatct ccagagcatg cctactggga acatgcgggc tccccaggag ctacatgacc 3240
tcatggcagc cagaaggagc aaactggtgc aagaggagcc cagaaacca aactgtcaag 3300
gtcatgcaa gagccaaagg ccaatgtttc cccctattca caagagtga aagtctagga 3360
agcccaactt agaaaaacat gaagaaaggc ttgaaggatt gaggactcct caacttacc 3420
cagtcaggaa aacagaagac acccatcagg atgaaggcgt ccagctactg ccatcaaaga 3480
aacagcctcc ttcagtaagc cactttggag aaaacatcaa gcaatTTTTT cagtggattt 3540
tttcaaagaa aaaaagcaag ccagcaccag tcactgctga gagccaaaaa acagtaaaaa 3600
acagatcatg tgtgtacagc agcagtgtgc aagctcaggg tctcatgacg gcagttggac 3660
aaatgctgga caagaaaatg tcactttgcc atgcccacca tgccctgaag gtaaatacagc 3720
acaaacagaa gtttcaagcc ccagtctgtg ggtttcctg caaccacagg cacctcttct 3780
actcagaaca tggcagaata ctgagctatg cagccagcag tcaacaagcc actctcaaga 3840
gccaggggtg tcccaacaga gacaggcaaa tcagaaatca acagcccttg aaaagtgtgc 3900
gggtgaacaa tgagcaatgg ggctgctgac atccccaat cttgcacccc aagaaagctg 3960
tatccccagt cagtccccct cagcactggc cgaagacatc cgggtgctct agccaccatc 4020
accactgtcc aaggcactgt cttctttggg aaggatatctg atttggtcag tcacaaattc 4080
ttttttagcc ttccttgag aaaaacaagt ccccaagaaa aaattcactc tatgtagaga 4140
aaaaatattt tctctcatgt tagtaaatgc agaacattta atattccaca atatataagg 4200
ttttttatt 4209

```

<210> 122
 <211> 1343
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 122

Met Glu Asn Leu Pro Phe Pro Leu Lys Leu Leu Ser Ala Ser Ser Leu
 1 5 10 15

Asn Ala Pro Ser Ser Thr Pro Trp Val Leu Asp Ile Phe Leu Thr Leu
 20 25 30

Val Phe Ala Leu Gly Phe Phe Phe Leu Leu Leu Pro Tyr Leu Ser Tyr
 35 40 45

Phe His Cys Asp Asp Pro Pro Ser Pro Ser Pro Gly Lys Arg Lys Cys
 50 55 60

Pro Val Gly Arg Arg Arg Arg Pro Arg Gly Arg Met Lys Asn His Ser
 65 70 75 80

342-10PCT.txt

Leu Arg Ala Gly Arg Glu Cys Pro Arg Gly Leu Glu Glu Thr Ser Asp
 85 90 95

Leu Leu Ser Gln Leu Gln Ser Leu Leu Gly Pro His Leu Asp Lys Gly
 100 105 110

Asp Phe Gly Gln Leu Ser Gly Pro Asp Pro Pro Gly Glu Val Gly Glu
 115 120 125

Arg Ala Pro Asp Gly Ala Ser Gln Ser Ser His Glu Pro Met Glu Asp
 130 135 140

Ala Ala Pro Ile Leu Ser Pro Leu Ala Ser Pro Asp Pro Gln Ala Lys
 145 150 155 160

His Pro Gln Asp Leu Ala Ser Thr Pro Ser Pro Gly Pro Met Thr Thr
 165 170 175

Ser Val Ser Ser Leu Ser Ala Ser Gln Pro Pro Glu Pro Ser Leu Pro
 180 185 190

Leu Glu His Pro Ser Pro Glu Pro Pro Ala Leu Phe Pro His Pro Pro
 195 200 205

His Thr Pro Asp Pro Leu Ala Cys Ser Pro Pro Pro Pro Lys Gly Phe
 210 215 220

Thr Ala Pro Pro Leu Arg Asp Ser Thr Leu Ile Thr Pro Ser His Cys
 225 230 235 240

Asp Ser Val Ala Leu Pro Leu Gly Thr Val Pro Gln Ser Leu Ser Pro
 245 250 255

His Glu Asp Leu Val Ala Ser Val Pro Ala Ile Ser Gly Leu Gly Gly
 260 265 270

Ser Asn Ser His Val Ser Ala Ser Ser Arg Trp Gln Glu Thr Ala Arg
 275 280 285

Thr Ser Cys Ala Phe Asn Ser Ser Val Gln Gln Asp Pro Leu Ser Arg
 290 295 300

His Pro Pro Glu Thr Cys Gln Met Glu Ala Gly Ser Leu Phe Leu Leu
 305 310 315 320

Ser Ser Asp Gly Gln Asn Val Val Gly Ile Gln Val Thr Glu Thr Ala
 325 330 335

Lys Val Asn Ile Trp Glu Glu Lys Glu Asn Val Gly Ser Phe Thr Asn
 340 345 350

342-10PCT.txt

Gln Met Thr Pro Glu Lys His Leu Asn Ser Leu Gly Asn Leu Ala Lys
 355 360 365

Ser Leu Asp Ala Glu Gln Asp Thr Thr Asn Pro Lys Pro Phe Trp Asn
 370 375 380

Met Gly Glu Asn Ser Lys Gln Leu Pro Gly Pro Gln Lys Cys Ser Asp
 385 390 395 400

Pro Arg Leu Leu Gln Glu Ser Phe Trp Lys Asn Tyr Ser Gln Leu Phe
 405 410 415

Trp Gly Leu Pro Ser Leu His Ser Glu Ser Leu Val Ala Asn Ala Trp
 420 425 430

Val Thr Asp Arg Ser Tyr Thr Leu Gln Ser Pro Pro Phe Leu Phe Asn
 435 440 445

Glu Met Ser Asn Val Cys Pro Ile Gln Arg Glu Thr Thr Met Ser Pro
 450 455 460

Leu Leu Phe Gln Ala Gln Pro Leu Ser His Arg Gln Pro Phe Ile Ser
 465 470 475 480

Ser Thr Pro Gln Phe Leu Pro Thr Pro Met Ala Gln Ala Glu Ala Gln
 485 490 495

Ala His Leu Gln Ser Ser Phe Pro Val Leu Ser Pro Ala Phe Pro Ser
 500 505 510

Leu Ile Lys Asn Thr Gly Val Ala Cys Pro Ala Ser Gln Asn Lys Val
 515 520 525

Gln Ala Leu Ser Leu Pro Glu Thr Gln His Pro Glu Trp Pro Leu Leu
 530 535 540

Arg Lys Gln Leu Glu Gly Arg Leu Ala Leu Pro Ser Arg Val Gln Lys
 545 550 555 560

Ser Gln Asp Val Phe Ser Val Ser Thr Pro Asn Leu Pro Gln Glu Ser
 565 570 575

Leu Thr Ser Ile Leu Pro Glu Asn Phe Pro Val Ser Pro Glu Leu Arg
 580 585 590

Arg Gln Leu Glu Gln His Ile Lys Lys Trp Ile Ile Gln His Trp Gly
 595 600 605

Asn Leu Gly Arg Ile Gln Glu Ser Leu Asp Leu Met Gln Leu Arg Asp
 610 615 620

342-10PCT.txt

Glu Ser Pro Gly Thr Ser Gln Ala Lys Gly Lys Pro Ser Pro Trp Gln
625 630 635 640

Ser Ser Thr Ser Thr Gly Glu Ser Ser Lys Glu Ala Gln Lys Val Lys
645 650 655

Phe Gln Leu Glu Arg Asp Leu Cys Pro His Leu Gly Gln Ile Leu Gly
660 665 670

Glu Thr Pro Gln Asn Leu Ser Arg Asp Met Lys Ser Phe Pro Arg Lys
675 680 685

Val Leu Gly Val Thr Ser Glu Glu Ser Glu Arg Asn Leu Arg Lys Pro
690 695 700

Leu Arg Ser Asp Ser Gly Ser Asp Leu Leu Arg Cys Thr Glu Arg Thr
705 710 715 720

His Ile Glu Asn Ile Leu Lys Ala His Met Gly Arg Asn Leu Gly Gln
725 730 735

Thr Asn Glu Gly Leu Ile Pro Val Arg Val Arg Arg Ser Trp Leu Ala
740 745 750

Val Asn Gln Ala Leu Pro Val Ser Asn Thr His Val Lys Thr Ser Asn
755 760 765

Leu Ala Ala Pro Lys Ser Gly Lys Ala Cys Val Asn Thr Ala Gln Val
770 775 780

Leu Ser Phe Leu Glu Pro Cys Thr Gln Gln Gly Leu Gly Ala His Ile
785 790 795 800

Val Arg Phe Trp Ala Lys His Arg Trp Gly Leu Pro Leu Arg Val Leu
805 810 815

Lys Pro Ile Gln Cys Phe Lys Leu Glu Lys Val Ser Ser Leu Ser Leu
820 825 830

Thr Gln Leu Ala Gly Pro Ser Ser Ala Thr Cys Glu Ser Gly Ala Gly
835 840 845

Ser Glu Val Glu Val Asp Met Phe Leu Arg Lys Pro Pro Met Ala Ser
850 855 860

Leu Arg Lys Gln Val Leu Thr Lys Ala Ser Asp His Met Pro Glu Ser
865 870 875 880

Leu Leu Ala Ser Ser Pro Ala Trp Lys Gln Phe Gln Arg Ala Pro Arg
885 890 895

342-10PCT.txt

Gly Ile Pro Ser Trp Asn Asp His Gly Pro Leu Lys Pro Pro Pro Ala
 900 905 910

Gly Gln Glu Gly Arg Trp Pro Ser Lys Pro Leu Thr Tyr Ser Leu Thr
 915 920 925

Gly Ser Thr Gln Gln Ser Arg Ser Leu Gly Ala Gln Ser Ser Lys Ala
 930 935 940

Gly Glu Thr Arg Glu Ala Val Pro Gln Cys Arg Val Pro Leu Glu Thr
 945 950 955 960

Cys Met Leu Ala Asn Leu Gln Ala Thr Ser Glu Asp Val His Gly Phe
 965 970 975

Glu Ala Pro Gly Thr Ser Lys Ser Ser Leu His Pro Arg Val Ser Val
 980 985 990

Ser Gln Asp Pro Arg Lys Leu Cys Leu Met Glu Glu Val Val Ser Glu
 995 1000 1005

Phe Glu Pro Gly Met Ala Thr Lys Ser Glu Thr Gln Pro Gln Val
 1010 1015 1020

cys Ala Ala Val Val Leu Leu Pro Asp Gly Gln Ala Ser Val Val
 1025 1030 1035

Pro His Ala Ser Glu Asn Leu Val Ser Gln Val Pro Gln Gly His
 1040 1045 1050

Leu Gln Ser Met Pro Thr Gly Asn Met Arg Ala Ser Gln Glu Leu
 1055 1060 1065

His Asp Leu Met Ala Ala Arg Arg Ser Lys Leu Val Gln Glu Glu
 1070 1075 1080

Pro Arg Asn Pro Asn Cys Gln Gly Ser Cys Lys Ser Gln Arg Pro
 1085 1090 1095

Met Phe Pro Pro Ile His Lys Ser Glu Lys Ser Arg Lys Pro Asn
 1100 1105 1110

Leu Glu Lys His Glu Glu Arg Leu Glu Gly Leu Arg Thr Pro Gln
 1115 1120 1125

Leu Thr Pro Val Arg Lys Thr Glu Asp Thr His Gln Asp Glu Gly
 1130 1135 1140

Val Gln Leu Leu Pro Ser Lys Lys Gln Pro Pro Ser Val Ser His
 1145 1150 1155

342-10PCT.txt

Phe Gly Glu Asn Ile Lys Gln Phe Phe Gln Trp Ile Phe Ser Lys
 1160 1165 1170

Lys Lys Ser Lys Pro Ala Pro Val Thr Ala Glu Ser Gln Lys Thr
 1175 1180 1185

Val Lys Asn Arg Ser Cys Val Tyr Ser Ser Ser Ala Glu Ala Gln
 1190 1195 1200

Gly Leu Met Thr Ala Val Gly Gln Met Leu Asp Lys Lys Met Ser
 1205 1210 1215

Leu Cys His Ala His His Ala Ser Lys Val Asn Gln His Lys Gln
 1220 1225 1230

Lys Phe Gln Ala Pro Val Cys Gly Phe Pro Cys Asn His Arg His
 1235 1240 1245

Leu Phe Tyr Ser Glu His Gly Arg Ile Leu Ser Tyr Ala Ala Ser
 1250 1255 1260

Ser Gln Gln Ala Thr Leu Lys Ser Gln Gly Cys Pro Asn Arg Asp
 1265 1270 1275

Arg Gln Ile Arg Asn Gln Gln Pro Leu Lys Ser Val Arg Cys Asn
 1280 1285 1290

Asn Glu Gln Trp Gly Leu Arg His Pro Gln Ile Leu His Pro Lys
 1295 1300 1305

Lys Ala Val Ser Pro Val Ser Pro Pro Gln His Trp Pro Lys Thr
 1310 1315 1320

Ser Gly Ala Ser Ser His His His His Cys Pro Arg His Cys Leu
 1325 1330 1335

Leu Trp Glu Gly Ile
 1340

<210> 123
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 123
 ctattactcc cctacttatc ttac

<210> 124
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

342-10PCT.txt

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 124
 tttcgcccac ctcacctg 18

<210> 125
 <211> 3136
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 125
 gtcgcccgcg ctaccgcccgc cgccgcccga gggcccgcg ctgggatgcc gagcgcgcgc 60
 gccgcgcgctg cctctgtcct ccgcgcgctg ctcagctgaa ggcgcacagg attcaattac 120
 tggacttgct aactctgccg gtgtacgtgc catttctctt ccaactatgag aggaccgatt 180
 gtattgcaca ttgtctggc ttctgttagc cttctgcttt tcagcgttgc cacacaatgt 240
 ctggccttcc ccaaaataga aaggaggagg gagatagcac atgttcatgc ggaaaaaggg 300
 cagtccgata agatgaacac cgatgacctc gaaaatagct ctgttacctc aaagcagact 360
 ccccaactgg tggctcttga agatccaatg atgatgtcag cagtaccatc ggcaacatca 420
 ttaaataaag cattctcgat taacaaagaa acccagcctg gacaagctgg gctcatgcaa 480
 acagaacgcc ctggtgtttc cacacctact gagtcagggtg tcccctcagc tgaagaagta 540
 tttggttcca gccagccaga gagaatatct cctgaaagtg gacttgccaa ggccatgtta 600
 accattgcta tcaactgcgc tcttctctct actgtttgatg aaaaggagga actccttaca 660
 agcactaact ttcagcccat tgtagaagag atcacagaaa ccacaaaagg ttttctgaag 720
 tatatggata atcaatcatt tgcaactgaa agtcagggaag gagttgggtt gggacattca 780
 ccttcatcct atgtgaatac taaggaaatg ctaaccacca atccaaagac tgagaaattt 840
 gaagcagaca cagaccacag gacaacttct tttcctgggtg ctgagtccac agcaggcagt 900
 gagcctggaa gcctcacccc tgataaggag aagccttcgc agatgacagc tgataacacc 960
 caggctgctg ccaccaagca accactcgaa acttccgagt acaccctgag tgttgagcca 1020
 gaaactgata gtctgctggg agccccagaa gtcacagtga gtgtcagcac agctgttcca 1080
 gctgcctctg ccttaagtga tgagtgggat gacaccaaat tagagagtgt aagccggata 1140
 aggaccccca agcttgagaga caatgaagag actcagggtga gaacggagat gtctcagaca 1200
 gcacaagtaa gccatgaggg tatggaagga ggccagcctt ggacagaggc tgcacagggtg 1260
 gctctggggc tgctgaagg ggaaacacac acgggcacag ccctgctaata agcgcattggg 1320
 aatgagagat cactgtcttt cactgatcaa agttccttta cccccacaag tctgatggaa 1380
 gacatgaaag ttccattgt gaacttgctc caaagtacgg gagacttcac ggaatccacc 1440
 aaggaaaacg atgccctgtt tttcttagaa accactgttt ctgtctctgt atatgagtct 1500
 gaggcagacc aactgttggg aaatacaatg aaagacatca tcactcaaga gatgacaaca 1560
 gctgttcaag agccagatgc cactttatcc atggtgacac aagagcagggt tgctaccctc 1620

342-10PCT.txt

gagcttatca gagacagtgg caagactgag gaagaaaagg aggacccctc tcctgtgtct 1680
 gacgttccctg gtgttactca gctgtcaaga agatgggagc ctctggccac tacaatttca 1740
 actacagtcg tccctttgtc ttttgaagtt actcccactg tggaagaaca aatggacaca 1800
 gtcacagggc caaatgagga gttcacacca gttctgggat ctccagtgaac acctcctgga 1860
 ataatggtgg gggaaaccag catttccctt gcacttctctg ctttggaggc atcctctgag 1920
 agaagaactg ttgttccatc tattactcgt gttaatacag ctgcctcata tggcctggac 1980
 caacttgaat ctgaagaggg acaagaagat gaggatgaag aggatgaaga agatgaagat 2040
 gaagaagagg aagatgagga agaagatgag gaagataaag atgcagactc gctggatgag 2100
 ggcttggatg gtgacactga gctgccaggt tttaccctcc ctggtatcac atcccaggaa 2160
 ccaggcttag aggagggaaa catggacctg ttggagggag ctacctacca ggtgccagat 2220
 gccctcgagt gggaaacagca gaatcaaggc ctggtgagaa gctggatgga aaaattaaaa 2280
 gacaaggctg gttacatgtc tgggatgctg gtgcctgtag gggttgggat agctggagcc 2340
 ttgttcatct tgggagccct ctacagcatt aagggttatga atcgccgaag gagaaatggc 2400
 ttcaaaaggc ataaaagaaa gcagagagaa ttcaacagca tgcaagatcg agtaatgctc 2460
 ttagccgaca gctctgaaga tgaattttga attggactgg gttttaattg ggatattcaa 2520
 cgatgctact attctaattt ttatttttga gcagaaaaaa aaaaagaaca acctgccaca 2580
 ttgctgctat caggccgcta gtcctagtgt ctgctgggtg ctgggtagta gatttttctt 2640
 gtactgagca gaaatggcat gttgtatact aaacgtatca tgcagtattt ggttttattc 2700
 tgtagtgaat tttccacaac cgtgggctac aactcataaa tatgcaacat atatgttttt 2760
 cagtaggagt tgctacatta ggcagagtaa atatttttga gttttccaca gtgtcttttc 2820
 cttggtttga attacctgca ttgagaataa tgattgttgc caccaaggca tgcttgactc 2880
 tgagatataa atcttaacaa agaataactt ctcaagatat actctaccta cttgaaacca 2940
 cagggttgtg ggccatggta catactgcat ttgcatcaaa ctagcagtaa ctcagaatga 3000
 aatcattttc attaagaagc tctctcagca tattaggatt atatgtagat ttgtatgtat 3060
 ttgtcattat gtacttcagt ctccagtgtt tattattctc acctccggtt ttattcttgg 3120
 cgaggaaaaa aatgca 3136

<210> 126

<211> 774

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Met Arg Gly Pro Ile Val Leu His Ile Cys Leu Ala Phe Cys Ser Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Phe Ser Val Ala Thr Gln Cys Leu Ala Phe Pro Lys Ile Glu
 20 25 30

342-10PCT.txt

Arg Arg Arg Glu Ile Ala His Val His Ala Glu Lys Gly Gln Ser Asp
 35 40 45

Lys Met Asn Thr Asp Asp Leu Glu Asn Ser Ser Val Thr Ser Lys Gln
 50 55 60

Thr Pro Gln Leu Val Val Ser Glu Asp Pro Met Met Met Ser Ala Val
 65 70 75 80

Pro Ser Ala Thr Ser Leu Asn Lys Ala Phe Ser Ile Asn Lys Glu Thr
 85 90 95

Gln Pro Gly Gln Ala Gly Leu Met Gln Thr Glu Arg Pro Gly Val Ser
 100 105 110

Thr Pro Thr Glu Ser Gly Val Pro Ser Ala Glu Glu Val Phe Gly Ser
 115 120 125

Ser Gln Pro Glu Arg Ile Ser Pro Glu Ser Gly Leu Ala Lys Ala Met
 130 135 140

Leu Thr Ile Ala Ile Thr Ala Thr Pro Ser Leu Thr Val Asp Glu Lys
 145 150 155 160

Glu Glu Leu Leu Thr Ser Thr Asn Phe Gln Pro Ile Val Glu Glu Ile
 165 170 175

Thr Glu Thr Thr Lys Gly Phe Leu Lys Tyr Met Asp Asn Gln Ser Phe
 180 185 190

Ala Thr Glu Ser Gln Glu Gly Val Gly Leu Gly His Ser Pro Ser Ser
 195 200 205

Tyr Val Asn Thr Lys Glu Met Leu Thr Thr Asn Pro Lys Thr Glu Lys
 210 215 220

Phe Glu Ala Asp Thr Asp His Arg Thr Thr Ser Phe Pro Gly Ala Glu
 225 230 235 240

Ser Thr Ala Gly Ser Glu Pro Gly Ser Leu Thr Pro Asp Lys Glu Lys
 245 250 255

Pro Ser Gln Met Thr Ala Asp Asn Thr Gln Ala Ala Ala Thr Lys Gln
 260 265 270

Pro Leu Glu Thr Ser Glu Tyr Thr Leu Ser Val Glu Pro Glu Thr Asp
 275 280 285

Ser Leu Leu Gly Ala Pro Glu Val Thr Val Ser Val Ser Thr Ala Val
 290 295 300

342-10PCT.txt
 Pro Ala Ala Ser Ala Leu Ser Asp Glu Trp Asp Asp Thr Lys Leu Glu
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Arg Ile Arg Thr Pro Lys Leu Gly Asp Asn Glu Glu Thr
 325 330 335
 Gln Val Arg Thr Glu Met Ser Gln Thr Ala Gln Val Ser His Glu Gly
 340 345 350
 Met Glu Gly Gly Gln Pro Trp Thr Glu Ala Ala Gln Val Ala Leu Gly
 355 360 365
 Leu Pro Glu Gly Glu Thr His Thr Gly Thr Ala Leu Leu Ile Ala His
 370 375 380
 Gly Asn Glu Arg Ser Pro Ala Phe Thr Asp Gln Ser Ser Phe Thr Pro
 385 390 395 400
 Thr Ser Leu Met Glu Asp Met Lys Val Ser Ile Val Asn Leu Leu Gln
 405 410 415
 Ser Thr Gly Asp Phe Thr Glu Ser Thr Lys Glu Asn Asp Ala Leu Phe
 420 425 430
 Phe Leu Glu Thr Thr Val Ser Val Ser Val Tyr Glu Ser Glu Ala Asp
 435 440 445
 Gln Leu Leu Gly Asn Thr Met Lys Asp Ile Ile Thr Gln Glu Met Thr
 450 455 460
 Thr Ala Val Gln Glu Pro Asp Ala Thr Leu Ser Met Val Thr Gln Glu
 465 470 475 480
 Gln Val Ala Thr Leu Glu Leu Ile Arg Asp Ser Gly Lys Thr Glu Glu
 485 490 495
 Glu Lys Glu Asp Pro Ser Pro Val Ser Asp Val Pro Gly Val Thr Gln
 500 505 510
 Leu Ser Arg Arg Trp Glu Pro Leu Ala Thr Thr Ile Ser Thr Thr Val
 515 520 525
 Val Pro Leu Ser Phe Glu Val Thr Pro Thr Val Glu Glu Gln Met Asp
 530 535 540
 Thr Val Thr Gly Pro Asn Glu Glu Phe Thr Pro Val Leu Gly Ser Pro
 545 550 555 560
 Val Thr Pro Pro Gly Ile Met Val Gly Glu Pro Ser Ile Ser Pro Ala
 565 570 575

88/223

342-10PCT.txt

Leu Pro Ala Leu Glu Ala Ser Ser Glu Arg Arg Thr Val Val Pro Ser
 580 585 590

Ile Thr Arg Val Asn Thr Ala Ala Ser Tyr Gly Leu Asp Gln Leu Glu
 595 600 605

Ser Glu Glu Gly Gln Glu Asp Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Asp Glu
 610 615 620

Asp Glu Glu Glu Glu Asp Glu Glu Glu Asp Glu Glu Asp Lys Asp Ala
 625 630 635 640

Asp Ser Leu Asp Glu Gly Leu Asp Gly Asp Thr Glu Leu Pro Gly Phe
 645 650 655

Thr Leu Pro Gly Ile Thr Ser Gln Glu Pro Gly Leu Glu Glu Gly Asn
 660 665 670

Met Asp Leu Leu Glu Gly Ala Thr Tyr Gln Val Pro Asp Ala Leu Glu
 675 680 685

Trp Glu Gln Gln Asn Gln Gly Leu Val Arg Ser Trp Met Glu Lys Leu
 690 695 700

Lys Asp Lys Ala Gly Tyr Met Ser Gly Met Leu Val Pro Val Gly Val
 705 710 715 720

Gly Ile Ala Gly Ala Leu Phe Ile Leu Gly Ala Leu Tyr Ser Ile Lys
 725 730 735

Val Met Asn Arg Arg Arg Arg Asn Gly Phe Lys Arg His Lys Arg Lys
 740 745 750

Gln Arg Glu Phe Asn Ser Met Gln Asp Arg Val Met Leu Leu Ala Asp
 755 760 765

Ser Ser Glu Asp Glu Phe
 770

<210> 127
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 127
 ccctccctgg tatcacat

<210> 128
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 128

caccagcatc ccagacat

18

<210> 129

<211> 3627

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 129

gggactgggg	ggttcccaga	tccttgaagc	tacttcgcc	tcctcactct	cactgcattt	60
cccacettcc	tgtgggcctt	gcggcatctt	catcactgag	gcacctgggt	acgcttcacc	120
tcttgtttcc	tgccctcact	gcattccctc	acctctacct	ttttatcctt	ccaccctagg	180
cttctctcct	ccctcttccc	tcactcctga	ctcttctctt	tcccagcgga	cggtctggagg	240
accgctcagt	ctctcctctc	tcacttccct	tcctctctct	caccttcacc	acccaacacc	300
tccctccctg	cctctttctt	tctgtccctt	cattctctcc	ccaccactct	cttctcgtgg	360
cccccttgcc	cgcgcgccct	cttcccttcc	ccttgcccca	ctctctcagc	tttcttccca	420
cagttgagct	cgggcagctc	tttctgggga	tagctatggg	gctttggggg	aagaaagggg	480
cagtggctcc	ccatgaccag	agtccaagac	gaagacctaa	aaaagggtct	atcaagaaaa	540
aaatggtgaa	gagggaaaaa	cagaagcgca	atatggagga	actgaagaag	gaagtgggtca	600
tggaatgatca	caaattaacc	ttggaagagc	tgagcaccaa	gtactccgtg	gacctgacaa	660
agggccatag	ccaccaaagg	gcaaaggaaa	tcctgactcg	aggtggaccc	aatactgtta	720
ccccaccccc	caccactcca	gaatgggtca	aattctgtaa	gcaactgttc	ggaggcttct	780
ccctctactt	atggactggg	gccattctct	gctttgtggc	ctacagcatc	cagatatatt	840
tcaatgagga	gcctacaaaa	gacaacctct	acctgagcat	cgtactgtcc	gtcgtggtca	900
tcgtcactgg	ctgcttctcc	tattatcagg	aggccaagag	ctccaagatc	atggagtctt	960
ttaagaacat	ggtgcctcag	caagctcttg	taattcgagg	aggagagaag	atgcaaatta	1020
atgtacaaga	ggtgggtgtt	ggagacctgg	tggaaatcaa	gggtggagac	cgagtccttg	1080
ctgacctccg	gcttatctct	gcacaaggat	gtaagggtga	caactcatcc	ttgactgggg	1140
agtcagaacc	ccagagccgc	tcccctgact	tcacccatga	gaacctcttg	gagacccgaa	1200
acatctgctt	cttttccacc	aactgtgttg	aaggaaccgc	ccggggtatt	gtgattgcta	1260
cgggagactc	cacagtgatg	ggcagaattg	cctccctgac	gtcaggcctg	gcggttggcc	1320
agacacctat	cgctgctgag	atcgaacact	tcatccatct	gatcactgtg	gtggccgtct	1380
tccttgggtg	cacttttttt	gcgctctcac	ttctcttggg	ctatggtttg	ctggaggcta	1440
tcatttttct	cattggcatc	attgtggcca	atgtgcctga	ggggctgttg	gccacagtca	1500
ctgtgtgcct	gacctcaca	gccaaagcga	tggcgcgga	gaactgcctg	gtgaagaacc	1560
tggaggcggg	ggagacgctg	ggctccacgt	ccaccatctg	ctcagacaag	acgggcaccc	1620

tcaccagaa	ccgcatgacc	gtcgcccaca	tgtggtttga	tatgaccgtg	tatgaggccg	1680
acaccactga	agaacagact	ggaaaaacat	ttaccaagag	ctctgatacc	tggtttatgc	1740
tggcccgaat	cgctggcctc	tgcaaccggg	ctgactttaa	ggctaatacag	gagatcctgc	1800
ccattgctaa	gagggccaca	acaggtgatg	cttccgagtc	agccctcctc	aagttcatcg	1860
agcagtctta	cagctctgtg	gcgagatga	gagagaaaaa	ccccaagggtg	gcagagattc	1920
cctttaattc	taccaacaag	taccagatgt	ccatccacct	tcgggaggac	agctcccaga	1980
cccacgtact	gatgatgaag	ggtgctccgg	agaggatcct	ggagttttgt	tctacctttc	2040
ttctgaatgg	gcaggagtag	tcaatgaacg	atgaaatgaa	ggaagccttc	caaaatgcct	2100
acttagaact	gggagggtctg	ggggaacgtg	tgctaggctt	ctgcttcttg	aatctgccta	2160
gcagcttctc	caagggtattc	ccatttaata	cagatgaaat	aaatttcccc	atggacaacc	2220
tttgttttgt	gggcctcata	tccatgattg	accctccccg	agctgcagtg	cctgatgctg	2280
tgagcaagtg	tcgcagtgca	ggaattaagg	tgatcatggt	aacaggagat	catcccatta	2340
cagctaaggc	cattgccaaag	ggtgtgggca	tcatctcaga	aggcactgag	acggcagagg	2400
aagtcgctgc	ccggcttaag	atccctatca	gcaaggctga	tgccagtgtc	gcaaagcca	2460
ttgtggtgca	tggtgcagaa	ctgaaggaca	tacagtccaa	gcagcttgat	cagatcctcc	2520
agaaccaccc	tgagatcgctg	tttgctcgga	cctccccctca	gcagaagctc	atcattgtcg	2580
agggatgtca	gaggctggga	gccgttggtg	ccgtgacagg	tgacgggggtg	aacgactccc	2640
ctgcgctgaa	gaaggctgac	attggcattg	ccatgggcat	ctctggctct	gacgtctcta	2700
agcaggcagc	cgacatgata	ctgctggatg	acaactttgc	ctccatcgtc	acgggggtgg	2760
aggagggccg	cctgatcttt	gacaacctga	agaaatccat	catgtacacc	ctgaccagca	2820
acatccccga	gatcacgccc	ttcctgatgt	tcatactct	cggtataccc	ctgcctctgg	2880
gaaccataac	catcctctgc	attgatctcg	gcactgacat	ggtccctgcc	atctccttgg	2940
cttatgagtc	agctgaaagc	gacatcatga	agaggcttcc	aagggaaccca	aagacggata	3000
atctggtgaa	ccaccgtctc	attggcatgg	cctatggaca	gattgggatg	atccaggctc	3060
tggttggtgatt	ctttacctac	tttgtaatcc	tggttgagaa	tggttttagg	cctgttgatc	3120
tgctgggcat	ccgcctccac	tggggaagata	aatacttgaa	tgacctggag	gacagctacg	3180
gacagcagtg	gacctatgag	caacgaaaag	ttgtggagtt	cacatgcaa	acggcctttt	3240
ttgtcaccat	cgtggttggtg	cagtgggcgg	atctcatcat	ctccaagact	cgccgcaact	3300
cactttttcca	gcagggcatg	agaaacaaag	tcttaatat	tgggatcctg	gaggagacac	3360
tcttggtgctg	atttctgtcc	tacactccag	gcatggacgt	ggccctgcga	atgtaccac	3420
tcaagataac	ctgggtggctc	tgtgccattc	cctacagtat	tctcatcttc	gtctatgatg	3480
aaatcagaaa	actcctcatc	cgtcagcacc	cggatggctg	ggtggaaaag	gagacgtact	3540
actaaactca	gcagatgaag	agcttcatgt	gacacagggg	tgttgtgaga	gctgggatgg	3600
ggccagagat	tataagtttg	acacaac				3627

342-10PCT.txt

<210> 130
 <211> 1029
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130

Met Gly Leu Trp Gly Lys Lys Gly Thr Val Ala Pro His Asp Gln Ser
 1 5 10 15

Pro Arg Arg Arg Pro Lys Lys Gly Leu Ile Lys Lys Lys Met Val Lys
 20 25 30

Arg Glu Lys Gln Lys Arg Asn Met Glu Glu Leu Lys Lys Glu Val Val
 35 40 45

Met Asp Asp His Lys Leu Thr Leu Glu Glu Leu Ser Thr Lys Tyr Ser
 50 55 60

Val Asp Leu Thr Lys Gly His Ser His Gln Arg Ala Lys Glu Ile Leu
 65 70 75 80

Thr Arg Gly Gly Pro Asn Thr Val Thr Pro Pro Pro Thr Thr Pro Glu
 85 90 95

Trp Val Lys Phe Cys Lys Gln Leu Phe Gly Gly Phe Ser Leu Leu Leu
 100 105 110

Trp Thr Gly Ala Ile Leu Cys Phe Val Ala Tyr Ser Ile Gln Ile Tyr
 115 120 125

Phe Asn Glu Glu Pro Thr Lys Asp Asn Leu Tyr Leu Ser Ile Val Leu
 130 135 140

Ser Val Val Val Ile Val Thr Gly Cys Phe Ser Tyr Tyr Gln Glu Ala
 145 150 155 160

Lys Ser Ser Lys Ile Met Glu Ser Phe Lys Asn Met Val Pro Gln Gln
 165 170 175

Ala Leu Val Ile Arg Gly Gly Glu Lys Met Gln Ile Asn Val Gln Glu
 180 185 190

Val Val Leu Gly Asp Leu Val Glu Ile Lys Gly Gly Asp Arg Val Pro
 195 200 205

Ala Asp Leu Arg Leu Ile Ser Ala Gln Gly Cys Lys Val Asp Asn Ser
 210 215 220

Ser Leu Thr Gly Glu Ser Glu Pro Gln Ser Arg Ser Pro Asp Phe Thr
 225 230 235 240

342-10PCT.txt

His Glu Asn Pro Leu Glu Thr Arg Asn Ile Cys Phe Phe Ser Thr Asn
 245 250 255

Cys Val Glu Gly Thr Ala Arg Gly Ile Val Ile Ala Thr Gly Asp Ser
 260 265 270

Thr Val Met Gly Arg Ile Ala Ser Leu Thr Ser Gly Leu Ala Val Gly
 275 280 285

Gln Thr Pro Ile Ala Ala Glu Ile Glu His Phe Ile His Leu Ile Thr
 290 295 300

Val Val Ala Val Phe Leu Gly Val Thr Phe Phe Ala Leu Ser Leu Leu
 305 310 315 320

Leu Gly Tyr Gly Trp Leu Glu Ala Ile Ile Phe Leu Ile Gly Ile Ile
 325 330 335

Val Ala Asn Val Pro Glu Gly Leu Leu Ala Thr Val Thr Val Cys Leu
 340 345 350

Thr Leu Thr Ala Lys Arg Met Ala Arg Lys Asn Cys Leu Val Lys Asn
 355 360 365

Leu Glu Ala Val Glu Thr Leu Gly Ser Thr Ser Thr Ile Cys Ser Asp
 370 375 380

Lys Thr Gly Thr Leu Thr Gln Asn Arg Met Thr Val Ala His Met Trp
 385 390 395 400

Phe Asp Met Thr Val Tyr Glu Ala Asp Thr Thr Glu Glu Gln Thr Gly
 405 410 415

Lys Thr Phe Thr Lys Ser Ser Asp Thr Trp Phe Met Leu Ala Arg Ile
 420 425 430

Ala Gly Leu Cys Asn Arg Ala Asp Phe Lys Ala Asn Gln Glu Ile Leu
 435 440 445

Pro Ile Ala Lys Arg Ala Thr Thr Gly Asp Ala Ser Glu Ser Ala Leu
 450 455 460

Leu Lys Phe Ile Glu Gln Ser Tyr Ser Ser Val Ala Glu Met Arg Glu
 465 470 475 480

Lys Asn Pro Lys Val Ala Glu Ile Pro Phe Asn Ser Thr Asn Lys Tyr
 485 490 495

Gln Met Ser Ile His Leu Arg Glu Asp Ser Ser Gln Thr His Val Leu
 500 505 510

93/223

342-10PCT.txt

Met Met Lys Gly Ala Pro Glu Arg Ile Leu Glu Phe Cys Ser Thr Phe
 515 520 525

Leu Leu Asn Gly Gln Glu Tyr Ser Met Asn Asp Glu Met Lys Glu Ala
 530 535 540

Phe Gln Asn Ala Tyr Leu Glu Leu Gly Gly Leu Gly Glu Arg Val Leu
 545 550 555 560

Gly Phe Cys Phe Leu Asn Leu Pro Ser Ser Phe Ser Lys Gly Phe Pro
 565 570 575

Phe Asn Thr Asp Glu Ile Asn Phe Pro Met Asp Asn Leu Cys Phe Val
 580 585 590

Gly Leu Ile Ser Met Ile Asp Pro Pro Arg Ala Ala Val Pro Asp Ala
 595 600 605

Val Ser Lys Cys Arg Ser Ala Gly Ile Lys Val Ile Met Val Thr Gly
 610 615 620

Asp His Pro Ile Thr Ala Lys Ala Ile Ala Lys Gly Val Gly Ile Ile
 625 630 635 640

Ser Glu Gly Thr Glu Thr Ala Glu Glu Val Ala Ala Arg Leu Lys Ile
 645 650 655

Pro Ile Ser Lys Val Asp Ala Ser Ala Ala Lys Ala Ile Val Val His
 660 665 670

Gly Ala Glu Leu Lys Asp Ile Gln Ser Lys Gln Leu Asp Gln Ile Leu
 675 680 685

Gln Asn His Pro Glu Ile Val Phe Ala Arg Thr Ser Pro Gln Gln Lys
 690 695 700

Leu Ile Ile Val Glu Gly Cys Gln Arg Leu Gly Ala Val Val Ala Val
 705 710 715 720

Thr Gly Asp Gly Val Asn Asp Ser Pro Ala Leu Lys Lys Ala Asp Ile
 725 730 735

Gly Ile Ala Met Gly Ile Ser Gly Ser Asp Val Ser Lys Gln Ala Ala
 740 745 750

Asp Met Ile Leu Leu Asp Asp Asn Phe Ala Ser Ile Val Thr Gly Val
 755 760 765

Glu Glu Gly Arg Leu Ile Phe Asp Asn Leu Lys Lys Ser Ile Met Tyr
 770 775 780

342-10PCT.txt

Thr Leu Thr Ser Asn Ile Pro Glu Ile Thr Pro Phe Leu Met Phe Ile
 785 790 795 800
 Ile Leu Gly Ile Pro Leu Pro Leu Gly Thr Ile Thr Ile Leu Cys Ile
 805 810 815
 Asp Leu Gly Thr Asp Met Val Pro Ala Ile Ser Leu Ala Tyr Glu Ser
 820 825 830
 Ala Glu Ser Asp Ile Met Lys Arg Leu Pro Arg Asn Pro Lys Thr Asp
 835 840 845
 Asn Leu Val Asn His Arg Leu Ile Gly Met Ala Tyr Gly Gln Ile Gly
 850 855 860
 Met Ile Gln Ala Leu Ala Gly Phe Phe Thr Tyr Phe Val Ile Leu Ala
 865 870 875 880
 Glu Asn Gly Phe Arg Pro Val Asp Leu Leu Gly Ile Arg Leu His Trp
 885 890 895
 Glu Asp Lys Tyr Leu Asn Asp Leu Glu Asp Ser Tyr Gly Gln Gln Trp
 900 905 910
 Thr Tyr Glu Gln Arg Lys Val Val Glu Phe Thr Cys Gln Thr Ala Phe
 915 920 925
 Phe Val Thr Ile Val Val Val Gln Trp Ala Asp Leu Ile Ile Ser Lys
 930 935 940
 Thr Arg Arg Asn Ser Leu Phe Gln Gln Gly Met Arg Asn Lys Val Leu
 945 950 955 960
 Ile Phe Gly Ile Leu Glu Glu Thr Leu Leu Ala Ala Phe Leu Ser Tyr
 965 970 975
 Thr Pro Gly Met Asp Val Ala Leu Arg Met Tyr Pro Leu Lys Ile Thr
 980 985 990
 Trp Trp Leu Cys Ala Ile Pro Tyr Ser Ile Leu Ile Phe Val Tyr Asp
 995 1000 1005
 Glu Ile Arg Lys Leu Leu Ile Arg Gln His Pro Asp Gly Trp Val
 1010 1015 1020
 Glu Arg Glu Thr Tyr Tyr
 1025

<210> 131
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

342-10PCT.txt

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 131
 tgtaatcctg gctgagaatg g

21

<210> 132
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 132
 aagtgaattg cggcgagt

18

<210> 133
 <211> 279
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 133
 atgtatgtaa aaattgcaaa acatctcaat gatgtttatg cccccagaa ggtactgtgt 60
 cacgggatct catatattct ggctgtcatt gtcataataa gccactcttg gtcatatgga 120
 aaagcattca gctgctccct gcctttgctc acagcgtgtg gtactctctt agaagctatt 180
 cctgtcctat ttaggcagtt attcctgctt cttgtgttgg acctgaagtc aacagggcca 240
 gcaatagaga agaaagatga tgtgaaggag agcaactga 279

<210> 134
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 134

Met Tyr Val Lys Ile Ala Lys His Leu Asn Asp Val Tyr Ala Pro Gln
 1 5 10 15

Lys Val Leu Cys His Gly Ile Ser Tyr Ile Leu Ala Val Ile Val Ile
 20 25 30

Ile Ser His Ser Trp Ser Tyr Gly Lys Ala Phe Ser Cys Ser Leu Pro
 35 40 45

Leu Leu Thr Ala Cys Gly Thr Leu Leu Glu Ala Ile Pro Val Leu Phe
 50 55 60

Arg Gln Leu Phe Leu Leu Val Leu Asp Leu Lys Ser Thr Gly Pro
 65 70 75 80

Ala Ile Glu Lys Lys Asp Asp Val Lys Glu Ser Asn
 85 90

<210> 135
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 135
 tgctccctgc ctttgctcac

20

<210> 136
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 136
 ggtacttggg ctcgaacgat gatc

24

<210> 137
 <211> 1569
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 137
 atgcctgtag ggggtggccc tgagagtgtg ggcaggtgca atggctgtca atgccacata 60
 aagggcaagg g gatctacat cctaaacagt gaaagaccag tgcccggaga ctacatctac 120
 atcaggaaga agaagcagca aaattctgac ccacagccca agaggggtcg gggcagcaga 180
 acctcagcca cagccaatca cagcgggggc cttcggggag gggcgtggcc tgacaacttc 240
 ggcgacgcgg ctggaccaat ccggacggag gagagcgaag ctctctgtca ctgggcccag 300
 gtgcgctcct cagcgtctcc ggggtggcgg gcgcgcggga tggaggagtc ttgggaggct 360
 gcgcccggag gccaagccgg ggcagagctc ccaatggagc ccgtgggaag cctgggtcccc 420
 acgctggagc agccgcagggt gcccgcgaag gtgcgacaac ctgaaggctc cgaaagcagc 480
 ccaagtccgg ccggggccgt ggagaaggcg gcgggcgcag gcctggagcc ctcgagcaag 540
 aaaaagccgc cttcgcctcg ccccgggtcc ccgcgcgtgc cgcgcctcag cctgggctac 600
 ggggtctgcc ccgagccgcc gtcaccgggc cctgccttgg tcaagctgcc ccggaatggc 660
 gagggcggcg gggctgagcc tgcgcccagc gcctgggcgc ccatggagct gcaggtagat 720
 gtgcgcgtga agcccgtggg cgcggccggt ggcagcagca cgccatcgcc caggccctcc 780
 acgcgcttcc tcaagggtgcc ggtgcccag tccccctgct tctcccgcc cgcggaacccg 840
 gcgcaccagc tcctgctgcg cgcaccatcc cagggcggca cgtggggccg ccgctcgccg 900
 ctggctgcag cccggacgga gagcggtgc gacgcagagg gccgggcccag ccccgcgga 960
 ggaagcgccg gctccccggg ctccccacg tgctgccgct gcaaggagct ggggctggag 1020
 aaggaggatg cggcgtgtt gccccgcgcg gggttggacg gcgacgagaa gctgccccgg 1080
 gccgtaacgc ttacggggct acccatgtac gtgaagtccc tgtactgggc cctggcgctc 1140

97/223

342-10PCT.txt

atggctgtgc tcctggcagt ctctgggggtt gtcattgtgg tcctggcctc aagagcagga 1200
gccagatgcc agcagtgccccc cccaggctgg gtgttggtccg aggagcactg ttactacttc 1260
tctgcagaag cgcaggcctg ggaagccagc caggctttct gctcagccta ccacgtacc 1320
ctccccctgc taagccacac ccaggacttc ctgggcagat acccagtctc caggcactcc 1380
tgggtggggg cctggcgagg cccccagggc tggcactgga tcgacgaggc cccactcccg 1440
ccccagctac tccctgagga cggcgaggac aatctggata tcaactgtgg ggccctggag 1500
gaaggcacgc tgggtggctgc aaactgcagc actccaagac cctgggtctg tgccaagggg 1560
accagtga 1569

<210> 138
<211> 522
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 138

Met Pro Val Gly Gly Gly Pro Glu Ser Val Gly Arg Cys Asn Gly Cys
1 5 10 15

Gln Cys His Ile Lys Gly Lys Gly Ile Tyr Ile Leu Asn Ser Glu Arg
20 25 30

Pro Val Pro Gly Asp Tyr Ile Tyr Ile Arg Lys Lys Lys Gln Gln Asn
35 40 45

Ser Asp Pro Gln Pro Lys Arg Gly Arg Gly Ser Arg Thr Ser Ala Thr
50 55 60

Ala Asn His Ser Gly Val Leu Arg Gly Gly Ala Trp Pro Asp Asn Phe
65 70 75 80

Gly Asp Ala Ala Gly Pro Ile Arg Thr Glu Glu Ser Glu Ala Pro Leu
85 90 95

His Trp Ala Gln Val Arg Ser Ser Ala Ser Pro Gly Gly Gly Ala Arg
100 105 110

Gly Met Glu Glu Ser Trp Glu Ala Ala Pro Gly Gly Gln Ala Gly Ala
115 120 125

Glu Leu Pro Met Glu Pro Val Gly Ser Leu Val Pro Thr Leu Glu Gln
130 135 140

Pro Gln Val Pro Ala Lys Val Arg Gln Pro Glu Gly Pro Glu Ser Ser
145 150 155 160

Pro Ser Pro Ala Gly Ala Val Glu Lys Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu
165 170 175

342-10PCT.txt

Pro Ser Ser Lys Lys Lys Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gly Ser Pro Arg
 180 185 190

Val Pro Pro Leu Ser Leu Gly Tyr Gly Val Cys Pro Glu Pro Pro Ser
 195 200 205

Pro Gly Pro Ala Leu Val Lys Leu Pro Arg Asn Gly Glu Ala Pro Gly
 210 215 220

Ala Glu Pro Ala Pro Ser Ala Trp Ala Pro Met Glu Leu Gln Val Asp
 225 230 235 240

Val Arg Val Lys Pro Val Gly Ala Ala Gly Gly Ser Ser Thr Pro Ser
 245 250 255

Pro Arg Pro Ser Thr Arg Phe Leu Lys Val Pro Val Pro Glu Ser Pro
 260 265 270

Ala Phe Ser Arg His Ala Asp Pro Ala His Gln Leu Leu Leu Arg Ala
 275 280 285

Pro Ser Gln Gly Gly Thr Trp Gly Arg Arg Ser Pro Leu Ala Ala Ala
 290 295 300

Arg Thr Glu Ser Gly Cys Asp Ala Glu Gly Arg Ala Ser Pro Ala Glu
 305 310 315 320

Gly Ser Ala Gly Ser Pro Gly Ser Pro Thr Cys Cys Arg Cys Lys Glu
 325 330 335

Leu Gly Leu Glu Lys Glu Asp Ala Ala Leu Leu Pro Arg Ala Gly Leu
 340 345 350

Asp Gly Asp Glu Lys Leu Pro Arg Ala Val Thr Leu Thr Gly Leu Pro
 355 360 365

Met Tyr Val Lys Ser Leu Tyr Trp Ala Leu Ala Phe Met Ala Val Leu
 370 375 380

Leu Ala Val Ser Gly Val Val Ile Val Val Leu Ala Ser Arg Ala Gly
 385 390 395 400

Ala Arg Cys Gln Gln Cys Pro Pro Gly Trp Val Leu Ser Glu Glu His
 405 410 415

Cys Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Ala Gln Ala Trp Glu Ala Ser Gln Ala
 420 425 430

Phe Cys Ser Ala Tyr His Ala Thr Leu Pro Leu Leu Ser His Thr Gln
 435 440 445

99/223

342-10PCT.txt

Asp Phe Leu Gly Arg Tyr Pro Val Ser Arg His Ser Trp Val Gly Ala
 450 455 460

Trp Arg Gly Pro Gln Gly Trp His Trp Ile Asp Glu Ala Pro Leu Pro
 465 470 475 480

Pro Gln Leu Leu Pro Glu Asp Gly Glu Asp Asn Leu Asp Ile Asn Cys
 485 490 495

Gly Ala Leu Glu Glu Gly Thr Leu Val Ala Ala Asn Cys Ser Thr Pro
 500 505 510

Arg Pro Trp Val Cys Ala Lys Gly Thr Gln
 515 520

<210> 139
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 139
 gagaaggagg atgcggcg 18

<210> 140
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 140
 ggaccacaat gacaaccca g 21

<210> 141
 <211> 2217
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 141
 atggtttgca cgttcgattc tgagcttctg aattgtcaaa ggaaagatga atataatcag 60
 ttccagactt atcgggcccc taaaataaaa gccaaaagaa gcatagccac tcctgaaaac 120
 ctgaagaaat tattgccacg tgttcccaaa aacagtgcc tgagtgatga aatgacaaag 180
 cttcacaag gagctaagcc atgcaaatca aatacatctg gatgttttcc tattcatcag 240
 gctgtacttt cagggttcaa agaatgcatg gaaataatat tgaagtttgg tgaagagcac 300
 gggtagagca gacagtgtca catcaacttt gtggataacg ggaaagccag ccctctccat 360
 ctggctgtgc aaaatgggtga ctggaaatg atgaaaatgt gcctggacaa tgggtgtacaa 420
 atagacctag tggagatgca acagatcaaa gagctggtaa tggatgaaga caacgatggg 480
 tgtactcttc tacattatgc atgtagacag gggggccctg gttctgtaaa taacctactt 540

342-10PCT.txt

```

ggctttaatg tgtccattca ttccaaaagc aaagataaga aatcacctct gcattttgca 600
gccagttatg ggcgtatcaa tacctgtcag aggctcctac aagacataag tgatacgagg 660
cttctgaatg aaggggacct tcatggaatg actcctctcc atctggcagc aaagaatgga 720
catgataaag tagttcagct tcttctgaaa aaaggtgcat tgtttctcag atgggatgaa 780
tgtcttaagg tttttagtca ttattctcca aacaataaat gtccaatttt ggaaatgac 840
gaatacctcc ctgaatgcat gaagaaagtt ctacccttct tttctaattgt tcacgtaaga 900
cctgctccaa accagaatca aataaaccat ggagaacaca ggttggctta cggatttata 960
gcccataatga taaatctagg attttactgt cttggtctca taccaatgac ctttcttggt 1020
gtcagaataa aaccaggaat ggctttcaac tctgctggaa tcatcaataa aactagtgat 1080
cattcagaaa tactagataa catgaattca agtctaataa caatttgatg gattttagtt 1140
ttttgctcaa gtatattagg gtatgtcaaa gaagtgggtc aaattttcca acagaaaagg 1200
aattacttta tggataatag cagtagtact gaatggatta tcaacacgat gggccccatt 1260
ttagtgtgc cctgttcac tgaatatgca gccatctgc aatttgagaa ttgtggaatt 1320
ttcattgtta tattggaggt aattttttaa actttgttga ggtctgcagt tgtatttttc 1380
ttccttcttt tggcttttgg actcagcttt tacgtctcc tgaatttaca gtccttccta 1440
gaaccatttc tgaagaataa attggcacat ccagttctgt cctttgcaca gcttatttcc 1500
ttcacagtat ttgccccaat tgtcctcatg aatttactta ttggtttggc agttggtgac 1560
attgctgagg tccagaaaca tgcattcattg aagaggatag ctatgcagaa gctgccatgc 1620
tgttgcatac gcaaagtggg tcggaaatcc accgccgtat gtcccaacaa acccagatgt 1680
gatgggacat tatttcaagt cctactcgt ctaggcccc taccctaga agaaaataga 1740
aacataaaaa gttttcttcc tactgagatc actgttaaga ggactcacga acaccttct 1800
tctgcagggt ttggtcatca tgggaaacat acctgtcct tgcttttggg agaagagtgg 1860
cttctctga atgtagtaca ctctcttgc tctgccttca gagtgggtgg ccagatcttt 1920
cccattagac attttcagtg gattcatgtg aatgagccgc aactggcaa tttaaaagag 1980
aaattggctg ctccatacat cactcaccag atcaagccat tcttgcgagc agctgggttt 2040
tgcacagtga aggtgggtcca gagagatgac atctctgtgt ggagtytggg tttcaggtgg 2100
ctcaatgcat gggaagcagc gattcgaaag cagtctctca gacaatctga gatggaggaa 2160
ctgagctgct cgctgctgct gcgtgtcact gatgtgcaca caagaagctt gtattag 2217

```

<210> 142
 <211> 738
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 142

Met Val Cys Thr Phe Asp Ser Glu Leu Leu Asn Cys Gln Arg Lys Asp
 1 5 10 15

342-10PCT.txt

Glu Tyr Asn Gln Phe Gln Thr Tyr Arg Ala His Lys Ile Lys Ala Lys
 20 25 30

Arg Ser Ile Ala Thr Pro Glu Asn Leu Lys Lys Leu Leu Pro Arg Val
 35 40 45

Pro Lys Asn Ser Ala Leu Ser Asp Glu Met Thr Lys Leu His Lys Gly
 50 55 60

Ala Lys Pro Cys Lys Ser Asn Thr Phe Gly Cys Phe Pro Ile His Gln
 65 70 75 80

Ala Val Leu Ser Gly Ser Lys Glu Cys Met Glu Ile Ile Leu Lys Phe
 85 90 95

Gly Glu Glu His Gly Tyr Ser Arg Gln Cys His Ile Asn Phe Val Asp
 100 105 110

Asn Gly Lys Ala Ser Pro Leu His Leu Ala Val Gln Asn Gly Asp Leu
 115 120 125

Glu Met Met Lys Met Cys Leu Asp Asn Gly Val Gln Ile Asp Leu Val
 130 135 140

Glu Met Gln Gln Ile Lys Glu Leu Val Met Asp Glu Asp Asn Asp Gly
 145 150 155 160

Cys Thr Pro Leu His Tyr Ala Cys Arg Gln Gly Gly Pro Gly Ser Val
 165 170 175

Asn Asn Leu Leu Gly Phe Asn Val Ser Ile His Ser Lys Ser Lys Asp
 180 185 190

Lys Lys Ser Pro Leu His Phe Ala Ala Ser Tyr Gly Arg Ile Asn Thr
 195 200 205

Cys Gln Arg Leu Leu Gln Asp Ile Ser Asp Thr Arg Leu Leu Asn Glu
 210 215 220

Gly Asp Leu His Gly Met Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Lys Asn Gly
 225 230 235 240

His Asp Lys Val Val Gln Leu Leu Leu Lys Lys Gly Ala Leu Phe Leu
 245 250 255

Arg Trp Asp Glu Cys Leu Lys Val Phe Ser His Tyr Ser Pro Asn Asn
 260 265 270

Lys Cys Pro Ile Leu Glu Met Ile Glu Tyr Leu Pro Glu Cys Met Lys
 275 280 285

342-10PCT.txt

Lys Val Leu Pro Phe Phe Ser Asn Val His Val Arg Pro Ala Pro Asn
 290 295 300

Gln Asn Gln Ile Asn His Gly Glu His Arg Leu Ala Tyr Gly Phe Ile
 305 310 315 320

Ala His Met Ile Asn Leu Gly Phe Tyr Cys Leu Gly Leu Ile Pro Met
 325 330 335

Thr Phe Leu Val Val Arg Ile Lys Pro Gly Met Ala Phe Asn Ser Ala
 340 345 350

Gly Ile Ile Asn Lys Thr Ser Asp His Ser Glu Ile Leu Asp Asn Met
 355 360 365

Asn Ser Ser Leu Ile Thr Ile Cys Met Ile Leu Val Phe Cys Ser Ser
 370 375 380

Ile Leu Gly Tyr Val Lys Glu Val Val Gln Ile Phe Gln Gln Lys Arg
 385 390 395 400

Asn Tyr Phe Met Asp Ile Ser Ser Ser Thr Glu Trp Ile Ile Asn Thr
 405 410 415

Met Gly Pro Ile Leu Val Leu Pro Leu Phe Thr Glu Ile Ala Ala His
 420 425 430

Leu Gln Phe Glu Asn Cys Gly Ile Phe Ile Val Ile Leu Glu Val Ile
 435 440 445

Phe Lys Thr Leu Leu Arg Ser Ala Val Val Phe Phe Phe Leu Leu Leu
 450 455 460

Ala Phe Gly Leu Ser Phe Tyr Val Leu Leu Asn Leu Gln Ser Phe Leu
 465 470 475 480

Glu Pro Phe Leu Lys Asn Lys Leu Ala His Pro Val Leu Ser Phe Ala
 485 490 495

Gln Leu Ile Ser Phe Thr Val Phe Ala Pro Ile Val Leu Met Asn Leu
 500 505 510

Leu Ile Gly Leu Ala Val Gly Asp Ile Ala Glu Val Gln Lys His Ala
 515 520 525

Ser Leu Lys Arg Ile Ala Met Gln Lys Leu Pro Cys Cys Cys Ile Arg
 530 535 540

Lys Val Asp Arg Lys Ser Thr Ala Val Cys Pro Asn Lys Pro Arg Cys
 545 550 555 560

342-10PCT.txt

Asp Gly Thr Leu Phe Gln Val Leu Leu Ala Leu Gly Pro Leu Pro Leu
 565 570 575

Glu Glu Asn Arg Asn Ile Lys Ser Phe Leu Pro Thr Glu Ile Thr Val
 580 585 590

Lys Arg Thr His Glu His Leu Pro Ser Ala Gly Phe Gly His His Gly
 595 600 605

Lys His Thr Leu Ser Leu Leu Leu Val Glu Glu Trp Leu Pro Leu Asn
 610 615 620

Val Val His Ser Ser Cys Ser Ala Phe Arg Val Val Gly Gln Ile Phe
 625 630 635 640

Pro Ile Arg His Phe Gln Trp Ile His Val Asn Glu Pro His Thr Gly
 645 650 655

Asn Leu Lys Glu Lys Leu Ala Ala Pro Tyr Ile Thr His Gln Ile Lys
 660 665 670

Pro Phe Leu Arg Ala Ala Gly Phe Cys Thr Val Lys Val Val Gln Arg
 675 680 685

Asp Asp Ile Ser Val Trp Ser Val Asp Phe Arg Trp Leu Asn Ala Trp
 690 695 700

Glu Ala Ala Ile Arg Lys Gln Ser Leu Arg Gln Ser Glu Met Glu Glu
 705 710 715 720

Leu Ser Cys Ser Leu Leu Leu Arg Val Thr Asp Val His Thr Arg Ser
 725 730 735

Leu Tyr

<210> 143
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 143
 ttccttactc tccgctttcc

20

<210> 144
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

342-10PCT.txt

<400> 144
aactttgtgg ataacgggaa

20

<210> 145
<211> 1155
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 145
atgcagtcctc tcattctgcc ggtgaccaag gcgatacctg tggccctctt catcttcgcc 60
atctctctca tcctctacgt gatcctctgg gacgcaccgg ggagagcggg tgagtgcgct 120
cgtgcggggcg ctttgggggg ccacgggttg ggagcccaa cttcggggag gacgcggaat 180
ccggacgcgg gactgaaccc gaggattcac ggagcccggg gctccctat ggggcacggg 240
aagcggcaga tgcgcgtgca gagaggctcg tccacccac cccctgggag ccttgggtcc 300
aagycgcata ggcgtcccc cctgtggcgg ccaccgggtg agcagaacgc gggctctcgg 360
gtgggtccaa tgcgctatgg cacaccaggc gctatcgggt ccttagccct ctgctccggc 420
ggtggggacc ccgcactcaa gtccctata acctccatgg acaaacacgg aaaaatcatg 480
tcttgaaga acagcatcgc cctacagata cagactaggc actttgcaca tgaacaaga 540
gtcccagaaa tttctagaag caaatctcgc attcgtgacc gccagaccta cgggatgtac 600
cactttggga attttgaga agaaagaata aaggcagaaa tgaggataca gaaagcatgt 660
cacttgaaga tcaagaagtc aagcttggat gccaatggta aagtggatga tggtgaggat 720
gatgatggtg aggatgatga tggtgaggat gatgatggtg atgatgatgg tgaggatgat 780
gatggtgagg atgatgatgg tgaggatgat gatggtgagg atgatggtga ggatgatgat 840
ggtgatgatg atggtgagga tgatgatggt gatgatgatg gtgatgatga tggtgaggat 900
gatgatggtg aggatgatga tggtgacagt gaggatgatg gtgaggatgg tgatgatgat 960
ggtgaggatg atgatggtga cagtgaggat gatggcgatg atggtgatga tgatggtgag 1020
gatgatgatc atggtgatga tgtgaggatg atgatgatga tggtgatgac agtgacgatg 1080
atgaagaatg ttgttggtaa ttacagactt cctgagctac caacttggac atctgtacaa 1140
cgatacaaat ttgga 1155

<210> 146
<211> 384
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Met Gln Ser Leu Ile Ser Pro Val Thr Lys Ala Ile Leu Val Ala Leu
1 5 10 15

Phe Ile Phe Ala Ile Leu Leu Ile Leu Tyr Val Ile Leu Trp Asp Ala
20 25 30

Pro Gly Arg Ala Gly Glu Cys Ala Arg Ala Gly Ala Leu Gly Gly His
35 40 45

342-10PCT.txt

Gly Trp Gly Ala Pro Thr Ser Gly Arg Thr Arg Asn Pro Asp Ala Gly
 50 55 60

Leu Asn Pro Arg Ile His Gly Ala Arg Gly Ser Pro Met Gly His Gly
 65 70 75 80

Lys Arg Gln Met Arg Val Gln Arg Gly Pro Ser His Pro Pro Pro Gly
 85 90 95

Arg Leu Gly Ser Lys Ala His Arg Arg Ser Arg Leu Trp Pro Pro Pro
 100 105 110

Val Gln Gln Asn Ala Gly Ser Arg Val Gly Pro Met Arg Tyr Gly Thr
 115 120 125

Pro Gly Ala Ile Gly Ser Leu Ala Leu Cys Ser Gly Gly Gly Asp Pro
 130 135 140

Ala Leu Lys Phe Pro Ile Thr Ser Met Asp Lys His Gly Lys Ile Met
 145 150 155 160

Ser Trp Lys Asn Ser Ile Ala Leu Gln Ile Gln Thr Arg His Phe Ala
 165 170 175

His Glu Thr Arg Val Pro Glu Ile Ser Arg Ser Lys Ser Arg Ile Arg
 180 185 190

Asp Arg Gln Thr Tyr Gly Met Tyr His Phe Gly Asn Phe Gly Glu Glu
 195 200 205

Arg Ile Lys Ala Glu Met Arg Ile Gln Lys Ala Cys His Leu Lys Ile
 210 215 220

Lys Lys Ser Ser Leu Asp Ala Asn Gly Lys Val Asp Asp Gly Glu Asp
 225 230 235 240

Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp
 245 250 255

Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly
 260 265 270

Glu Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp
 275 280 285

Asp Gly Asp Asp Asp Gly Asp Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp Gly Glu
 290 295 300

Asp Asp Asp Gly Asp Ser Glu Asp Asp Gly Glu Asp Gly Asp Asp Asp
 305 310 315 320

342-10PCT.txt

Gly Gln Asp Asp Asp Gly Asp Ser Glu Asp Asp Gly Asp Asp Gly Asp
325 330 335

Asp Asp Gly Glu Asp Asp Asp His Gly Asp Asp Val Arg Met Met Met
340 345 350

Met Met Val Met Thr Val Thr Met Met Lys Asn Val Val Gly Asn Tyr
355 360 365

Arg Leu Pro Glu Leu Pro Thr Trp Thr Ser Val Gln Arg Tyr Lys Phe
370 375 380

```
<210> 147
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz
```

<220>
<223> oligonukleotid

```
<400> 147
tccatgctgc cagcttcata c 21
```

```
<210> 148
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz
```

<220>
<223>. oligonukleotid

<400> 148
ctcacaagtg atgagattga g 21

```
<210> 149
<211> 4384
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<400>	149
aaacagacgc ataactgtgc attggtcttt gggatttga gagccttcac ctcaatttca	60
actttaaacg agcttaatat tlaaggaaaca tatctctgat ctgggtaatt tgtagaactt	120
aatttgaggg tcattacatg tgaggatagc aggagttaa gatgccagg acctgaaggg	180
ctactggagg gacaggtgaa gtgatttgaa gatgtagcat ttggaatctc tttctggccc	240
atcctctgct tcacaccaga atcattgtga cctgtagacc tgcaaaaaca aggaccaag	300
gttagcatgc agaagtga aa gtgtcaataa taaccaaac actccatcaa gttagggtctg	360
gggaaaagca gcagcaaaaa tgagttctta cttctgggca caaatgaaa gtaacagacc	420
tgatttactc tgcgggcagc cagctgacta cttgttgaa gagaaacatt tcacaacgct	480
tgtatgcttc attgttgttt tgggagggct tttgaagatg tgtttaaaga attgtgaagt	540
cattgttttg acgattcttt ctctatcagg attcgatgata ggacacatgg cctacaattc	600

342-10PCT.txt

tgttgagggtg	caccaaattg	tctacctctt	tctaagaaca	tcaagttttt	cactttattc	660
ttacttttca	cctttaatta	tatttatggt	tgctttggat	gtagaatttt	atacactcaa	720
gaaaatgttt	tggcagggtct	tgrtaactgg	attaatttagc	ttttctacag	caagcatcat	780
aattggatat	gtcgttataa	aattcaataa	agatttcatgg	gatttgcaat	cttgccctact	840
ctttagcatc	acccttggca	ttatagatcc	tcttcgttct	gtgaattcac	taaaaactat	900
tggcatttct	aaaatataca	ttgatctcat	tagaggagaa	tcattgatca	ttttagcat	960
cgcataaatt	ttttttggaa	attttcgggg	caacagaatc	cacttttcta	tttttagaga	1020
tttacctgta	ggcattgaac	tcagctatga	cattttggga	agcataatat	ttggatatgg	1080
gtgtgcaaaa	atcattcagt	gtatattggc	tgacgttttt	agcaatatgc	tgactaatat	1140
cattctctgc	ttttcaatgg	tgtacatgac	tttctatat	gtggaatttt	taggaatgtc	1200
aggcactctt	gccttagccg	ctgtaggact	gaatttagat	tctttaactt	ttaaaccgaa	1260
gatcgaactt	gtaattacta	agttcttaag	aattttttca	tctgtatatg	aacatttaat	1320
atatgctttc	tttggcattg	tgattggatg	tggagaactc	agccactatg	aatttcacac	1380
tatacccttc	atattcattt	tatttacaac	agtgaatttg	gtaagggttg	ttactatttt	1440
gttagtgagc	cctattttga	tgcatcmeta	ttatgaatat	aattggcgat	ggggagtgtt	1500
aatcacgtgg	tctggaatta	aaggagtgtt	taatttactc	tgggctcctg	atgtttataa	1560
tctcgtgaa	cgaaaagtgg	aagtaccaca	aatgtttata	ctctatgtac	aagtaataac	1620
attattgaca	atgggaataa	attcatacgt	gatgactcag	tcagccagga	agttagattt	1680
gtgtgttctt	tccctcccaa	gacaaatgat	cttgcaaaat	gccactcagc	acatacagga	1740
gatagtacag	aacacaataa	ctttatttta	aacagaaaaa	attttgacaa	atgttaactg	1800
gaccttagta	gaagataaaa	cgaggatcga	atacattcct	ttttcccacg	tttcacataa	1860
tgatatgaag	acagaatcca	caacagatga	agctttaatg	gaggaagcca	gattgcatgt	1920
agctgcaata	caaatgagta	gctttgaaaa	acagcgtaac	aatggaattc	ttgaaataga	1980
ggcagcccg	atattaattg	gtgcagcaaa	atgctattac	tccatccaag	gaaaattcat	2040
gagtatttat	gatgtttcaa	cttatatgag	aactagaagt	tggcttataa	agtttaaaaa	2100
tgttttaact	ttcttggaa	attgtataga	aaagatacat	tttattccac	ctgagagtaa	2160
tacatttctg	acttttata	ttcacatagt	attttctgaa	gaatttgaat	atacaggaca	2220
gattataaat	ttgatataa	tttatcctat	gataatacat	ctgtggccaa	tggcaagagg	2280
tttaaatgta	tcagcactga	tatcaataaa	ctactatttt	atgtttttat	atgtattaga	2340
atcaacattg	aagataataa	ttttgaaaag	gaaatatttt	caacaatgtt	ggaatacttt	2400
ggaatttttt	atcctgggta	ttggaatcat	tgatatcttt	tgtgtatact	ttgtgaaatt	2460
gagaccagac	aacttggctc	ttatacagct	tacagtaata	atgggatatt	taagaataat	2520
taggtttctt	cctctcttca	agataatagt	accaatactg	ataagaattg	cagatgtgca	2580
gatcaaaaag	cgcctcagct	tgatgtatag	tattacaaaa	ggctatatca	aaagtcaaga	2640

342-10PCT.txt

```

agatgccaaa cttctaataa aacaaatagc tgtctgtgaa tcaatatatc agaaactatg 2700
tgaaattttg gaaaccaaca aacaggatgc tgtcaaagaa ttagtactca tggagcatga 2760
gggtcgtgat gttgtcattg ctttgaagac taaacaggca atccggaatg tgattgctaa 2820
agctctaaaa aatctcacct tcctttgttc aagaggcatt attgataagc atgaagtcac 2880
tgagataaat aagggtacttc ttaaaaaatt aaaagcacta aataactttc caaaggcaat 2940
cccaccccc aactctgaca tataccttca caacatcatt tggctggaag gtaaagatgt 3000
tctcattgac ttcttcaagg aaagagccaa acttgccctgt ttgactctg gagataccat 3060
ttgtaaagga ggtgaaatgc cacaaggaat ctacttaatt atttcaggaa tggcaatttt 3120
gcatagttta tctcctacct ttggaataga gagtaatcaa aggtgtgata gaggggtccag 3180
agacatgttt acagagttct gtactactgg ggacataatt ggagagctaa gctgtctgct 3240
taagcgtgaa attgaatata ccgtcatctg tgaactagtg ttacaggcct gctttatctc 3300
cctggaggat ttatatgaag gctttgatgc cttctggcca tctctggaat ataaaatatg 3360
gctaaagctt gctctcagta ctgcctatca gtattttgaa tcaagtctta ttyatgagga 3420
cttaaggttt cagaactgtg tgatgttcaa tcaagcatat gtggaaaactt tatcaagcta 3480
tagtgacatg attattgata atatgaccat gaaatttggt atcatttgtg atggcagtgt 3540
aattgatact aagacagagg aaccatattt tgcaccttgc attataccta caacctgtga 3600
gcagggttcag ggaacttctg atttaagcaa gctgctgata atccaagcat ctgagcttac 3660
ccaaagaaat agtaacacca atgtcatggc ctcagtcaac acggtctttg aacaaccagg 3720
aaagaatata aatggaagac aaaagatgag ttgaaaactg gataccattt tagaaaaggg 3780
tattaatgat acaaatatga tgtgtggagt cagggttaaag accaaactac tttcctcgct 3840
caaatactaa aggattatct gcaaggagtt tacttagaag ctactgaaac aggttactgc 3900
tgcatttagt ttataagcaa tggatggact tctgtaaaac ttcttaattt taagtagttg 3960
cattatattt gggatgttaa aaaagtcttc aggataatat aaaatacact gaaacatatg 4020
tcctacccaa tgaaaccctg tttccagcta agagcaaatt ttaacatagt gcattataaa 4080
aagtgttgta taactgatat gttactctct aaagcataga acctgtaatt ttcatttgtg 4140
aaattgttat aattagtgcc tccctaatat tttcccgagt atagctattc tccccttccc 4200
agtttggtaa atattgaaaa acagaattat attccacaat cttagtaact ttcagtaagt 4260
aagtaacttt tgccttcagt gaaatttagg agaaattaat attctcatat tgcatagtac 4320
tgtttgatgt cacctttcat tttattttta aaaatcaaat aaagttgagt tttatggttg 4380
tcta 4384

```

<210> 150
 <211> 1124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 150

109/223

342-10PCT.txt

Met Ser Ser Tyr Phe Trp Ala Gln Asn Glu Ser Asn Arg Pro Asp Leu
 1 5 10 15
 Leu Cys Gly Gln Pro Ala Asp Tyr Leu Val Glu Glu Lys His Phe Thr
 20 25 30
 Thr Leu Val Cys Phe Ile Val Val Leu Gly Gly Leu Leu Lys Met Cys
 35 40 45
 Leu Lys Asn Cys Glu Val Ile Val Leu Thr Ile Leu Ser Leu Ser Gly
 50 55 60
 Phe Val Ile Gly His Met Ala Tyr Asn Ser Val Glu Val His Gln Ile
 65 70 75 80
 Val Tyr Pro Leu Leu Arg Thr Ser Ser Phe Ser Leu Tyr Ser Tyr Phe
 85 90 95
 Ser Pro Leu Ile Ile Phe Met Val Ala Leu Asp Val Glu Phe Tyr Thr
 100 105 110
 Leu Lys Lys Met Phe Trp Gln Val Leu Leu Thr Gly Leu Ile Ser Phe
 115 120 125
 Ser Thr Ala Ser Ile Ile Ile Gly Tyr Val Val Ile Lys Phe Asn Lys
 130 135 140
 Asp Ser Trp Asp Leu Gln Ser Cys Leu Leu Phe Ser Ile Thr Leu Gly
 145 150 155 160
 Ile Ile Asp Pro Leu Arg Ser Val Asn Ser Leu Lys Thr Ile Gly Ile
 165 170 175
 Ser Lys Ile Tyr Ile Asp Leu Ile Arg Gly Glu Ser Leu Ile Ile Cys
 180 185 190
 Ser Ile Ala Ser Ile Phe Phe Gly Asn Phe Arg Gly Asn Arg Ile His
 195 200 205
 Phe Ser Ile Phe Arg Asp Leu His Val Gly Ile Glu Leu Ser Tyr Asp
 210 215 220
 Ile Leu Gly Ser Ile Ile Phe Gly Tyr Trp Cys Ala Lys Ile Ile Gln
 225 230 235 240
 Cys Ile Leu Ala Asp Val Phe Ser Asn Met Leu Thr Asn Ile Ile Leu
 245 250 255
 Cys Phe Ser Met Val Tyr Met Thr Phe Tyr Ile Val Glu Phe Leu Gly
 260 265 270

342-10PCT.txt

Met Ser Gly Thr Leu Ala Leu Ala Ala Val Gly Leu Asn Leu Asp Ser
 275 280 285

Leu Thr Phe Lys Pro Lys Ile Glu Leu Val Ile Thr Lys Phe Leu Arg
 290 295 300

Ile Phe Ser Ser Val Tyr Glu His Leu Ile Tyr Ala Phe Phe Gly Ile
 305 310 315 320

Val Ile Gly Cys Gly Glu Leu Ser His Tyr Glu Phe His Thr Ile Pro
 325 330 335

Phe Ile Phe Ile Leu Phe Thr Thr Val Asn Leu Val Arg Leu Leu Thr
 340 345 350

Ile Leu Leu Val Ser Pro Ile Leu Met His Ser Asn Tyr Glu Tyr Asn
 355 360 365

Trp Arg Trp Gly Val Val Ile Thr Trp Ser Gly Ile Lys Gly Val Phe
 370 375 380

Asn Leu Leu Trp Ala Pro Asp Val Tyr Asn Leu Ala Glu Arg Lys Val
 385 390 395 400

Glu Val Pro Gln Met Phe Ile Leu Tyr Val Gln Val Ile Ser Leu Leu
 405 410 415

Thr Met Gly Ile Asn Ser Tyr Val Met Thr Gln Ser Ala Arg Lys Leu
 420 425 430

Asp Leu Cys Val Leu Ser Leu Pro Arg Gln Met Ile Leu Gln Asn Ala
 435 440 445

Thr Gln His Ile Gln Glu Ile Val Gln Asn Thr Ile Thr Leu Phe Lys
 450 455 460

Thr Glu Lys Ile Leu Thr Asn Val Asn Trp Thr Leu Val Glu Asp Lys
 465 470 475 480

Thr Arg Ile Glu Tyr Ile Pro Phe Ser His Val Ser His Asn Asp Met
 485 490 495

Lys Thr Glu Ser Thr Thr Asp Glu Ala Leu Met Glu Glu Ala Arg Leu
 500 505 510

His Val Ala Ala Ile Gln Met Ser Ser Phe Glu Lys Gln Arg Asn Asn
 515 520 525

Gly Ile Leu Glu Ile Glu Ala Ala Arg Ile Leu Ile Gly Ala Ala Lys
 530 535 540

342-10PCT.txt

Cys Tyr Tyr Ser Ile Gln Gly Lys Phe Met Ser Ile Tyr Asp Val Ser
545 550 555 560

Thr Tyr Met Arg Thr Arg Ser Trp Leu Ile Lys Phe Lys Asn Val Leu
565 570 575

Thr Phe Leu Glu Tyr Cys Ile Glu Lys Ile His Phe Ile Pro Pro Glu
580 585 590

Ser Asn Thr Phe Leu Thr Phe Ile Phe His Ile Val Phe Ser Glu Glu
595 600 605

Phe Glu Tyr Thr Gly Gln Ile Ile Asn Leu Ile Tyr Ile Tyr Pro Met
610 615 620

Ile Ile His Leu Trp Pro Met Ala Arg Gly Leu Asn Val Ser Ala Leu
625 630 635 640

Ile Ser Ile Asn Tyr Tyr Phe Met Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Thr
645 650 655

Leu Lys Ile Ile Ile Leu Lys Arg Lys Tyr Phe Gln Gln Cys Trp Asn
660 665 670

Thr Leu Glu Phe Phe Ile Leu Val Ile Gly Ile Ile Asp Ile Phe Cys
675 680 685

Val Tyr Phe Val Lys Leu Arg Pro Asp Asn Leu Ala Leu Ile Gln Leu
690 695 700

Thr Val Ile Met Gly Tyr Leu Arg Ile Ile Arg Phe Leu Pro Leu Phe
705 710 715 720

Lys Ile Ile Val Pro Ile Leu Ile Arg Ile Ala Asp Val Gln Ile Lys
725 730 735

Lys Arg Leu Ser Leu Met Tyr Ser Ile Thr Lys Gly Tyr Ile Lys Ser
740 745 750

Gln Glu Asp Ala Lys Leu Leu Ile Lys Gln Ile Ala Val Cys Glu Ser
755 760 765

Ile Tyr Gln Lys Leu Cys Glu Ile Leu Glu Thr Asn Lys Gln Asp Ala
770 775 780

Val Lys Glu Leu Val Leu Met Glu His Glu Gly Arg Asp Val Val Ile
785 790 795 800

Ala Leu Lys Thr Lys Gln Ala Ile Arg Asn Val Ile Ala Lys Ala Leu
805 810 815

342-10PCT.txt

Lys Asn Leu Thr Phe Leu Cys Ser Arg Gly Ile Ile Asp Lys His Glu
 820 825 830

Val Ile Glu Ile Asn Lys Val Leu Leu Lys Lys Leu Lys Ala Leu Asn
 835 840 845

Asn Phe Pro Lys Ala Ile Pro Pro Pro Thr Pro Asp Ile Tyr Leu His
 850 855 860

Asn Ile Ile Trp Leu Glu Gly Lys Asp Val Leu Ile Asp Phe Phe Lys
 865 870 875 880

Glu Arg Ala Lys Leu Ala Cys Phe Asp Ser Gly Asp Thr Ile Cys Lys
 885 890 895

Gly Gly Glu Met Pro Gln Gly Ile Tyr Leu Ile Ile Ser Gly Met Ala
 900 905 910

Ile Leu His Ser Leu Ser Pro Thr Phe Gly Ile Glu Ser Asn Gln Arg
 915 920 925

Cys Asp Arg Gly Ser Arg Asp Met Phe Thr Glu Phe Cys Thr Thr Gly
 930 935 940

Asp Ile Ile Gly Glu Leu Ser Cys Leu Leu Lys Arg Glu Ile Glu Tyr
 945 950 955 960

Thr Val Ile Cys Glu Thr Ser Leu Gln Ala Cys Phe Ile Ser Leu Glu
 965 970 975

Asp Leu Tyr Glu Gly Phe Asp Ala Phe Trp Pro Ser Leu Glu Tyr Lys
 980 985 990

Ile Trp Leu Lys Leu Ala Leu Ser Thr Ala Tyr Gln Tyr Phe Glu Ser
 995 1000 1005

Ser Leu Ile Asp Glu Asp Leu Arg Phe Gln Asn Cys Val Met Phe
 1010 1015 1020

Asn Gln Ala Tyr Val Glu Thr Leu Ser Ser Tyr Ser Asp Met Ile
 1025 1030 1035

Ile Asp Asn Met Thr Met Lys Phe Val Ile Ile Val Tyr Gly Ser
 1040 1045 1050

Val Ile Asp Thr Lys Thr Glu Glu Pro Tyr Phe Ala Pro Cys Ile
 1055 1060 1065

Ile Pro Thr Thr Cys Glu Gln Val Gln Gly Thr Ser Asp Leu Ser
 1070 1075 1080

342-10PCT.txt

Lys Leu Leu Ile Ile Gln Ala Ser Glu Leu Thr Gln Arg Asn Ser
 1085 1090 1095

Asn Thr Asn Val Met Ala Ser Val Asn Thr Val Phe Glu Gln Pro
 1100 1105 1110

Gly Lys Asn Ile Asn Gly Arg Gln Lys Met Ser
 1115 1120

<210> 151
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 151
 ctacaacctg tgagcagggt c 21

<210> 152
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 152
 cctggttcag tggcttctaa g 21

<210> 153
 <211> 1189
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 153
 ctatgccttc tgaccccgctc ttggacttca actgggagaa tgtggagcca tttgaacagg 60
 ctctcttctt ggagcatatt ttcttctgtc acttgttagaa aagctgtatt ggattgtgag 120
 gcaatgaaaa caaatgaatt ccttcttcca tgtttggact caaagactaa ggtgggttatg 180
 aagggtcaaa atgtatctat gttttgttcc cataagaaca aatcactgca gatcacctat 240
 tcattgtttc gacgtaagac acacctggga acccaggatg gaaaagggtga acctgcgatt 300
 tttaacctaa gcatcacaga agcccatgaa tcaggccccct acaaatgcaa agcccaagtt 360
 accagctgtt caaaatacag tcgtgacttc agcttcacga ttgtcgacct ggtgacttcc 420
 ccagtgtgta acattatggt cattcaaaca gaaacagacc gacatataac attacattgc 480
 ctctcagtca atggctcgct gcccatcaat tacactttct ttgaaaacca tgttgccata 540
 tcaccagcta tttccaagta tgacagggag cctgctgaat ttaacttaac caagaagaat 600
 cctggagaag aggaagagta taggtgtgaa gctaaaaaca gattgcctaa ctatgcaaca 660
 tacagtcacc ctgtcaccat gccctcaaca ggcggagaca gctgtccttt ctgtctgaag 720
 ctactacttc cagggttatt actgttgctg gtggtgataa tcctaattct ggcttttttg 780

342-10PCT.txt

```

glactgccca aatacaaaac aagaaaagct atgagaaata atgtgccag ggaccgtgga      840
gacacagcca tgggaagtgg aatctatgca aatatccttg aaaaacaagc aaaggaggaa      900
tctgtgccag aagtgggatac caggccgtgt gtttccacag cccaagatga ggccaaacac      960
tcccaggagc tacagtatgc caccgccgtg ttccaggagg tggcaccaag agagcaagaa     1020
gcctgtgatt cttataaaatc tggatatgtc tattctgaat cctgacctca gatgatctgc     1080
ctgcctcggc ctcccaaagt gctggaacta caagcctgag ccaccgtgcc cggccctgaa     1140
tcgcittagt aaataaaggg tctccaagaa taaattcatc cgaacatgc                   1189

```

<210> 154
 <211> 341
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 154

Met Trp Ser His Leu Asn Arg Leu Leu Phe Trp Ser Ile Phe Ser Ser
 1 5 10 15

Val Thr Cys Arg Lys Ala Val Leu Asp Cys Glu Ala Met Lys Thr Asn
 20 25 30

Glu Phe Pro Ser Pro Cys Leu Asp Ser Lys Thr Lys Val Val Met Lys
 35 40 45

Gly Gln Asn Val Ser Met Phe Cys Ser His Lys Asn Lys Ser Leu Gln
 50 55 60

Ile Thr Tyr Ser Leu Phe Arg Arg Lys Thr His Leu Gly Thr Gln Asp
 65 70 75 80

Gly Lys Gly Glu Pro Ala Ile Phe Asn Leu Ser Ile Thr Glu Ala His
 85 90 95

Glu Ser Gly Pro Tyr Lys Cys Lys Ala Gln Val Thr Ser Cys Ser Lys
 100 105 110

Tyr Ser Arg Asp Phe Ser Phe Thr Ile Val Asp Pro Val Thr Ser Pro
 115 120 125

Val Leu Asn Ile Met Val Ile Gln Thr Glu Thr Asp Arg His Ile Thr
 130 135 140

Leu His Cys Leu Ser Val Asn Gly Ser Leu Pro Ile Asn Tyr Thr Phe
 145 150 155 160

Phe Glu Asn His Val Ala Ile Ser Pro Ala Ile Ser Lys Tyr Asp Arg
 165 170 175

Glu Pro Ala Glu Phe Asn Leu Thr Lys Lys Asn Pro Gly Glu Glu Glu
 180 185 190

Glu Tyr Arg Cys Glu Ala Lys Asn Arg Leu Pro Asn Tyr Ala Thr Tyr
 195 200 205
 Ser His Pro Val Thr Met Pro Ser Thr Gly Gly Asp Ser Cys Pro Phe
 210 215 220
 Cys Leu Lys Leu Leu Leu Pro Gly Leu Leu Leu Leu Val Val Ile
 225 230 235 240
 Ile Leu Ile Leu Ala Phe Trp Val Leu Pro Lys Tyr Lys Thr Arg Lys
 245 250 255
 Ala Met Arg Asn Asn Val Pro Arg Asp Arg Gly Asp Thr Ala Met Glu
 260 265 270
 Val Gly Ile Tyr Ala Asn Ile Leu Glu Lys Gln Ala Lys Glu Glu Ser
 275 280 285
 Val Pro Glu Val Gly Ser Arg Pro Cys Val Ser Thr Ala Gln Asp Glu
 290 295 300
 Ala Lys His Ser Gln Glu Leu Gln Tyr Ala Thr Pro Val Phe Gln Glu
 305 310 315 320
 Val Ala Pro Arg Glu Gln Glu Ala Cys Asp Ser Tyr Lys Ser Gly Tyr
 325 330 335
 Val Tyr Ser Glu Ser
 340

<210> 155
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 155
 gaggaatctg tgccagaagt g

21

<210> 156
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 156
 acagagtgag actccatcct g

21

<210> 157
 <211> 2713

342-10PCT.txt

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

```
gggcttggct ggggtgctca gccaatttt cctgttaggg agcgggcggc ggcgggggag    60
gcagaggcgg aggcggagtc aagagcgcac cgcgcgccc gccgtgccgg gcctgagctg    120
gagccggggc tgagtcgcag caggagccgc agccggagtc acagccgcag ccagagccgc    180
agccaaagcc tcagagagca ggagttggag cgcaggccct gctggatccg cgcctagctc    240
gccgccaggc accggccgga ggacggggcg tgggtgcagc tctactgccc ggcgctgtgg    300
gaggcagcga gcccgcgacc ccccgggccg ggcaccgcca ggcgcggagc ccagatcgcc    360
cccctgccag gcctggctac ggccagagca cgcaggagtt cccagggtct ggatctgcgc    420
gcaccctaata gacctgggga ctgaagagaa aaaaggaacg aggatttcat ctaaaagcat    480
aacgtgggca ctaggcgagg aggaaagtgg agaccacctg gcacggggca gagggtgcctg    540
gagcccacgc ttgagcatcg gagaccctgg catcctagca gccgcgacct tggctctgcc    600
ctgtctgagc tggaaacaca gcttagcttc tagacatcgc tygcacaggc ctggcacaag    660
taagcagtgt cctcacctgt ctgaaacggg acacggggtc ggaggaacca ggatctagcc    720
tggccccaag cggaactctc tggtgcccca gaggctcgtca ctggggagcc cgcctcctgc    780
cctagcctca ctggtgcgga tgtgccgctg cccgcgggag caccatgatg gcaggatgac    840
ctcagccgaa gtaggagcag cagctggtgg tgctcaggcg gctgggcccc ccgagtggcc    900
ccctggcagc cctcaggccc tccggcagcc tggccggggc cgagtggcca tggcagcact    960
ggtgtggctg ctggcgggag ccagcatgtc aagcctcaac aagtggatct tcacagtgca   1020
cggctttggg cggcccttgc tgctgtcggc cctgcacatg ctggtggcag ccctggcatg   1080
ccaccggggg gcacggcgcc ccatgccagg cggcactcgc tgccgagtc tactgctcag   1140
tctcaccttt ggcacgtcca tggcctgcgg caactggggc ctaagggctg tgcccctgga   1200
cctggcacia ctggttacta ccaccacacc tctgttcacc ctggccctgt cggcgctgct   1260
gctgggccgc cgccaccacc cacttcagtt ggccgccatg ggtccgctct gcctgggggc   1320
cgcctgcagc ctggctggag agttccggac accccctacc ggctgtggct tcctgctcgc   1380
agccacctgc ctccgcggac tcaagtgggt tcagcaaagt gccctgctgc aggaggagag   1440
gctggacgcg gtgacctgc tttacgccac ctctgtgccc agcttctgcc tgctggcggg   1500
tgacgccctg gtgctggagg ctggcgttgc cccaccgccc actgtggcg actctcgctt   1560
ctgggcctgc atcctgtctc gctgcctcct gtctgttctc tataacctgg ccagcttctc   1620
cctgtgggcc ctacactctg cctcaccgt ccacgtcctg ggcaacctca ccgtgggtgg   1680
caacctcacc ctgtcccggc tgttgtttgg cagccgcctc agtgccctca gctacgtggg   1740
catcgacttc actctttcag gaatgttctt ttaccacaac tgcgagttcg tggcctcctg   1800
ggctgcccgt cgggggctgt ggcggagggg ccagcccagc aagggtcttt gagacctggg   1860
ggatctcagg agccacctgg gatggccctg gcctgaatcc agcctccgct gtggccatag   1920
```

342-10PCT.txt

```

aaggaatgga gaacagggct gggcatggtg gctcacgcct ataatcccag cacttccaga 1980
gtccgaggtg ggtggatcac ctgaggccag gagttcgaga ccagcctggc taacatggca 2040
aaacctcatc tctactaaaa atagaaaaat tagctgggca tgggtggcgcg tgcctatagt 2100
cccagctaca tgggaggcta aggtgggagg atcacttgag ccctggagat cgaggctgca 2160
gtaagccaag atcgcatgct actgcactcc agcctgggag acagagcgag acgctgtctc 2220
aattaaaaaa aaaaaaagt ggagaactgg cagtgcctc tactgggggc catggcaggg 2280
aggggagcct tctggaaggg ctgcccttga gattggaatg gggactccca gggagacctg 2340
cgttccatcc ctgcctgcct caccctgccc acagactctg cacaccactg gatggtgggt 2400
ccaagcctgg cacagtcctt gtgcttgtca gagtattat tatgattaat atcaattacg 2460
atgccccaaa ttgctgggca aactttgaag acctcaactt gttacaatga cgatgatgat 2520
gattcttggc ggttacacaa tccttcctcc tgggggggag gcagctagga ggcccagcag 2580
gggggcttct atgctgctgg gctcccctag ggagtgggg tagtctgtgc caactccagg 2640
cagctgctgt ggcctcacc ctgggcccc caattttggg tcatccatcc tcaaatacac 2700
tatttttgct tgt 2713

```

<210> 158
 <211> 350
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 158

Met Cys Arg Cys Pro Pro Glu His His Asp Gly Arg Met Thr Ser Ala
 1 5 10 15

Glu Val Gly Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gln Ala Ala Gly Pro Pro Glu
 20 25 30

Trp Pro Pro Gly Ser Pro Gln Ala Leu Arg Gln Pro Gly Arg Ala Arg
 35 40 45

Val Ala Met Ala Ala Leu Val Trp Leu Leu Ala Gly Ala Ser Met Ser
 50 55 60

Ser Leu Asn Lys Trp Ile Phe Thr Val His Gly Phe Gly Arg Pro Leu
 65 70 75 80

Leu Leu Ser Ala Leu His Met Leu Val Ala Ala Leu Ala Cys His Arg
 85 90 95

Gly Ala Arg Arg Pro Met Pro Gly Gly Thr Arg Cys Arg Val Leu Leu
 100 105 110

Leu Ser Leu Thr Phe Gly Thr Ser Met Ala Cys Gly Asn Val Gly Leu
 115 120 125

118/223

342-10PCT.txt

Arg Ala Val Pro Leu Asp Leu Ala Gln Leu Val Thr Thr Thr Thr Pro
 130 135 140

Leu Phe Thr Leu Ala Leu Ser Ala Leu Leu Leu Gly Arg Arg His His
 145 150 155 160

Pro Leu Gln Leu Ala Ala Met Gly Pro Leu Cys Leu Gly Ala Ala Cys
 165 170 175

Ser Leu Ala Gly Glu Phe Arg Thr Pro Pro Thr Gly Cys Gly Phe Leu
 180 185 190

Leu Ala Ala Thr Cys Leu Arg Gly Leu Lys Ser Val Gln Gln Ser Ala
 195 200 205

Leu Leu Gln Glu Glu Arg Leu Asp Ala Val Thr Leu Leu Tyr Ala Thr
 210 215 220

Ser Leu Pro Ser Phe Cys Leu Leu Ala Gly Ala Ala Leu Val Leu Gly
 225 230 235 240

Ala Gly Val Ala Pro Pro Pro Thr Ala Gly Asp Ser Arg Leu Trp Ala
 245 250 255

Cys Ile Leu Leu Ser Cys Leu Leu Ser Val Leu Tyr Asn Leu Ala Ser
 260 265 270

Phe Ser Leu Leu Ala Leu Thr Ser Ala Leu Thr Val His Val Leu Gly
 275 280 285

Asn Leu Thr Val Val Gly Asn Leu Ile Leu Ser Arg Leu Leu Phe Gly
 290 295 300

Ser Arg Leu Ser Ala Leu Ser Tyr Val Gly Ile Ala Leu Thr Leu Ser
 305 310 315 320

Gly Met Phe Leu Tyr His Asn Cys Glu Phe Val Ala Ser Trp Ala Ala
 325 330 335

Arg Arg Gly Leu Trp Arg Arg Asp Gln Pro Ser Lys Gly Leu
 340 345 350

<210> 159

<211> 21

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 159

caagtcggtt cagcaaagtg c

119/223
342-10PCT.txt

<210> 160
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 160
 cctgaaagag tgagtgcgat g

21

<210> 161
 <211> 963
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 161
 gactacacaa ggactgaacc agaaggaaga ggacagagca aagccatgaa catcatccta 60
 gaaatccttc tgcttctgat caccatcatc tactcctact tggagtcgtt ggtgaagttt 120
 ttcattcctc agaggagaaa atctgtggct ggggagattg ttctcattac tggagctggg 180
 catggaatag gcaggcagac tacttatgaa ttgcaaaac gacagagcat attggttctg 240
 tgggatatta ataagcgcgg tgtggaggaa actgcagctg agtgccgaaa actaggcgtc 300
 actgcgcatg cgtatgtggt agactgcagc aacagagaag agatctatcg ctctctaaat 360
 caggtgaaga aagaagtggg tgatgtaaca atcgtggtga ataatgctgg gacagtatat 420
 ccagccgatc ttctcagcac caaggatgaa gagattacca agacatttga ggtcaacatc 480
 ctaggacatt ttggatcac aaaagcactt cttccatcga tgatggagag aatcatggc 540
 cacatcgtca cagtggcttc agtgtgcggc cacgaagga ttccttacct catcccatat 600
 tgttcagca aatttgccgc tgttggtttt cacagaggtc tgacatcaga acttcaggcc 660
 ttgggaaaaa ctggatcaaa aacctcatgt ctctgccag tttttgtgaa tactgggttc 720
 accaaaaatc caagcacaag attatggcct gtatlggaga cagatgaagt cgtaagaagt 780
 ctgatagatg gaatacttac caataagaaa atgatttttg ttccatcgtat tatcaatatc 840
 tttctgagac tacagaatcc tgataatatt aaaaacattg gtttggcact agcagcagtc 900
 aaacgaacaa gattaattac ctgtcttctt gtttctcaag aatatttacg tagtttttca 960
 tag 963

<210> 162
 <211> 305
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 162

Met Asn Ile Ile Leu Glu Ile Leu Leu Leu Ile Thr Ile Ile Tyr
 1 5 10 15

Ser Tyr Leu Glu Ser Leu Val Lys Phe Phe Ile Pro Gln Arg Arg Lys
 20 25 30

342-10PCT.txt

Ser Val Ala Gly Glu Ile Val Leu Ile Thr Gly Ala Gly His Gly Ile
 35 40 45

Gly Arg Gln Thr Thr Tyr Glu Phe Ala Lys Arg Gln Ser Ile Leu Val
 50 55 60

Leu Trp Asp Ile Asn Lys Arg Gly Val Glu Glu Thr Ala Ala Glu Cys
 65 70 75 80

Arg Lys Leu Gly Val Thr Ala His Ala Tyr Val Val Asp Cys Ser Asn
 85 90 95

Arg Glu Glu Ile Tyr Arg Ser Leu Asn Gln Val Lys Lys Glu Val Gly
 100 105 110

Asp Val Thr Ile Val Val Asn Asn Ala Gly Thr Val Tyr Pro Ala Asp
 115 120 125

Leu Leu Ser Thr Lys Asp Glu Glu Ile Thr Lys Thr Phe Glu Val Asn
 130 135 140

Ile Leu Gly His Phe Trp Ile Thr Lys Ala Leu Leu Pro Ser Met Met
 145 150 155 160

Glu Arg Asn His Gly His Ile Val Thr Val Ala Ser Val Cys Gly His
 165 170 175

Glu Gly Ile Pro Tyr Leu Ile Pro Tyr Cys Ser Ser Lys Phe Ala Ala
 180 185 190

Val Gly Phe His Arg Gly Leu Thr Ser Glu Leu Gln Ala Leu Gly Lys
 195 200 205

Thr Gly Ile Lys Thr Ser Cys Leu Cys Pro Val Phe Val Asn Thr Gly
 210 215 220

Phe Thr Lys Asn Pro Ser Thr Arg Leu Trp Pro Val Leu Glu Thr Asp
 225 230 235 240

Glu Val Val Arg Ser Leu Ile Asp Gly Ile Leu Thr Asn Lys Lys Met
 245 250 255

Ile Phe Val Pro Ser Tyr Ile Asn Ile Phe Leu Arg Leu Gln Asn Pro
 260 265 270

Asp Asn Ile Lys Asn Ile Gly Leu Ala Leu Ala Ala Val Lys Arg Thr
 275 280 285

Arg Leu Ile Thr Cys Leu Pro Val Ser Gln Glu Tyr Leu Arg Ser Phe
 290 295 300

121/223
342-10PCT.txtSer
305

<210> 163
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 163
 ggtctgacat cagaacttca g

21

<210> 164
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 164
 tgcatacatc tctggctgga g

21

<210> 165
 <211> 6014
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 165
 caccgggaag gagecgtgtg agcgggtccaa ggagccccgc aggtttgcct cggagatgaa 60
 gcagtgtgtc cggctgacgg tccatcccaa caatatctcc gtctctcagt acaacgtgct 120
 gctggtcctg gagacglaca atgtcccga gctgtcagct ggcgtcaact gcacctttga 180
 ggacctgtca gagatggatg ggctggctgt gggcaatcag atccagtgtc actccccctgc 240
 agccaaggag gtgccccga tcatcacaga gaatggggac caccatgtcg tacagcttca 300
 gtcaaaatca aaggagaccg gcatgacctt cgccagcacc agctttgtct tctacaattg 360
 cagcgtccac aattcgtgcc tgtcctgcgt ggagagtcca taccgctgcc actggtgtaa 420
 ataccggcat gtctgcaccc atgaccccaa gacctgtcc ttccaggaag gccgagtga 480
 gctgccccag gactgcccc agctgctgcg agtggaaca atcctgggtgc ccgtggaggt 540
 gatcaagcct atcacgtga aggccaaaga cctccccag cccagctcty ggcagcgtgg 600
 ctacgaatgc atcctcaaca ttcagggcag cgagcagcga gtgcccgcc tgcgcttcaa 660
 cagctccagc gtacagtgcc agaacacctc ttattcctat gaagggatgg agatcaacaa 720
 cctgcccgtg gagttgacag tcgtgtggaa tgggcacttc aacattgaca acccagctca 780
 gaataaagtt cacctctaca agtgtggagc catgcgtgag agctgcgggc tgtgcctcaa 840
 ggctgaccca gacttcgcat gtggctgggt ccagggccca ggccagtga ccctgcgcca 900
 gcactgccct gccaggaga gccagtggct ggagctgtct ggtgccaaaa gcaagtgcac 960
 aaacccccgc atcacagaga taatcccgtt gacaggcccc cgggaagggg gcaccaaggt 1020

342-10PCT.txt

cactatccga ggggagaacc tgggcctgga atttcgagac atcgccctccc atgtcaaggt	1080
tgctggcgtg gagtgcagcc ctttagtgga tggttacatc cctgcagaac agatcgtgtg	1140
tgagatgggg gaggccaagc ccagccagca tgcaggcttc gtggagatct gcgtggctgt	1200
gtgtcggcct gaattcatgg cccggctctc acagctctat tacttcatga cactgactct	1260
ctcagatctg aagcccagcc gggggcccat gtccggaggg acccaagtga ccatcacagg	1320
caccaacctg aatgccggaa gcaacgtggg ggtgatgttt ggaaagcagc cctgtctctt	1380
ccacaggcga tctccatcct acattgtctg caacaccaca tcttcagatg aggtgctaga	1440
gatgaagggtg tcggtgcagg tggacagggc caagatccac caggacctgg tctttcagta	1500
tgtggaagac cccaccaatcg tgcggattga gccagaatgg agcattgtca gtggaaacac	1560
acccatcgcc gtatggggga cccacctgga cctcatacag aacccccaga tccgtgccaa	1620
gcatggaggg aaggagcaca tcaatatctg tgaggttctg aacgctactg agatgacctg	1680
tcaggcgccc gccctcgctc tgggtcctga ccaccagtca gacctgaccg agaggccccga	1740
ggagtttggc ttcacctctg acaacgtcca gtccctgctc atcctcaaca agaccaactt	1800
cacctactat cccaaccggg tgrttgaggc ctttggtccc tcaggaatcc tggagctcaa	1860
gcctggcacg cccatcatcc taaagggcaa gaacctgatc ccgcctgtgg ctggggggcaa	1920
cgtaagctg aactacactg tgctgggttg ggagaagccg tgcaccgtga ccgtgtcaga	1980
tgtccagctg ctctgcgagt cccccaacct catcggcagg caciaagtga tggcccgtgt	2040
cggtggcatg gagtactccc cggggatggg gtacattgcc ccggacagcc cgctcagcct	2100
gcccgccatc gtcagcatcg cagtggctgg cggcctctc atcattttca tcgtggccgt	2160
gctcattgcc tataaacgca agtcccgcga aagtgacctc acgctgaagc ggctgcagat	2220
gcagatggac aacctggagt cccgtgtggc cctggagtgc aaggaaggta ctgagtggcc	2280
ccatgctgga ggccatgtgt gtgtgcgtgt gtgcatatgt gtgtgcatgc acatctgtgt	2340
atgtgtatgc atatgtttca tatacaaaca agcaggctgg gcagcagtgg gcagtgtgtg	2400
aggctggcgg tgtgtgtgtc tgtgcgaatg tgtgtgtgtg catgtgtgtg tgtgcacatc	2460
tgtatgtata tatgtttcat atacaagcaa gcaggccggg cagcagttag cagtgtgtga	2520
ggctgtatat gtgtctgtgt gcgtgcgcat ctgtgtatgt gtatatgttt catgtacaag	2580
caagcaggcc gggcagcagt gggcagtgtt ggaggctctg tgtgtgcgtg tgcagtgtgt	2640
tgtatgtatg tgtatgtgtt ccatttaca gcaagcaggc caggcaactg tgagcagtgc	2700
tggaggctgt gtgcgcgtgt gtgtgtgtat gtgtatgtgt ttcattttaca agcaagcagg	2760
ccaggcagct gtgagcagt ctggaggctg tgtgtgtgtg tgtgtgagca cgcacgtgtg	2820
tgagcacgca cgtgtatgtg tatgtgtgtc atttacaagc aagcaggcca ggcagctgtg	2880
agcagtgtgt gaggccgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcgcgcgcgc ctgtatatgt	2940
gtatgtgttt catttacaag caagcaggcc aggcagctgt gggcagtgtt ggaggctgtg	3000
tgtgtgtgca cgtgtgtgta tgcgtatgtg tttcatttac aagcaagcag gccaggcagc	3060

342-10PCT.txt

tgtgggcagt	gctggaggct	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtat	atatgtgtat	3120
gtgtatgtgt	ttcattttaca	agcaagcagc	ccaggcagct	gtgggcagtg	ctggaggctg	3180
tgltgtgtgtg	tggtgtgtgtg	tggtatgtgt	tttcattttac	aagtgtgtgt	gtgtgtgtgt	3240
atgtgtatgt	gtatgtgttt	catlttacaag	caagcaggcc	aggcagctgt	gggcaatgct	3300
ggaggctgtg	catcctacct	gcatacctgc	aaagcctctc	actctatagt	ccctatgcct	3360
gtgtcccaga	ccacacccat	acccaagcag	gccccaccct	ggcaacacca	gagaggccaa	3420
ggctctccttg	ccctctcctt	gaagggttag	tgattagaat	ctcttttatg	tgtggcaggc	3480
acacagcttt	gaatgttggg	ggcgcttggg	gacttaaagg	aaagctgcag	actgataaaa	3540
agccaactcc	ctccttctgc	tccctgtggg	ccgagcacc	caactgggag	ggggcagccg	3600
aggggagctc	ccaccagga	ttgtcacctt	cacccacta	gagcaccttc	acccactag	3660
agcagcctcc	atacctggaa	tcttggttga	gtgggttttg	cactctactc	gaggggaggt	3720
ctgggggtgt	cttaacatga	cgcatttcag	caatctccag	cttctctcct	ctagcaggaa	3780
ggtaaggctg	tagggctgat	ctgtgattta	gaaggaagg	tgtttcaaag	cttgatttaa	3840
aaaaattaca	aacaccacca	taaagtgaag	tcagctgcac	taaatccaag	aaggaaattt	3900
aggagtcaga	ctcttgaac	ccccaggata	tcattttgtg	actcatcctg	ggaggatctg	3960
agctggttct	ttgctgtaga	tttgtacatg	gagtaaatcc	ggccccatac	ctggggctct	4020
cacttcacac	cgattccac	cagggcagcc	acggctcttt	ttgatgggga	agtggatcca	4080
ttccatcccc	tctctacatc	cttcagctgt	caacacagca	tccgccttgt	gggactgtta	4140
attactgcct	tttattatat	ttacgtgct	taattttttt	ctccgcaatg	tactctttcc	4200
tctaattagg	tgtagtgatt	agaatctctt	ttatgtgtgg	caggcacgca	gctttgaatg	4260
ttggaggcgc	ttggtgactt	aaaggaaagc	tgcagactga	taaaaagcca	acaccctcct	4320
tctgtctcct	gtgggcccag	caccccaact	gggaggggagc	agccgatggg	agctcccacc	4380
caggattgtc	agctgaggcc	ccaggaggaa	accttggtct	cagactttag	gggcgagcta	4440
tgctgtgcac	gtaggaagaa	ggggctttac	agcaaaggac	ttgtcagact	agccacagag	4500
gcactttgca	gcttgcccag	agccagccac	tgaacgttta	cagggctgca	ctggcccaag	4560
ccaaggggtc	tccttgaaga	cttcacagca	agccaggacg	tcctctacac	aaactcagaa	4620
gacaccacagc	tgggcccctt	atgggcctaa	gcttctgata	tataaacata	cccgtgtatt	4680
tacaaacact	cccacacagg	cccacacacc	ctcactgaca	tacactcatg	gactcacaca	4740
tacactcaca	tgcacacatg	catgcacact	cacatacact	cactcgtgca	ctcacacata	4800
catgcccaca	catagtgaca	tgctcacaca	ctcatgcttt	cacatacata	cactcactga	4860
catacactca	tgtgctcaca	cgctcatgta	ctcacattcg	tacacacaca	ctgacatata	4920
cttacacact	cacacttgca	catgcataca	catgcactca	catgcacaca	tgcattgcaca	4980
ctcacacact	cacgcactca	acttgccaggc	gtgcacacac	atgcccacat	actcatgcac	5040
tcacattcac	acatgcgtgc	acacatagac	gcattgcactc	acacatgcat	acacacagac	5100

342-10PCT.txt

atacacatgc actcacattc gtacttgcac acacaccaac acacatatgc acactcacac 5160
 tgacaagcat acacacacac tcatgcactc acacccacgc aggcactcac attcacacac 5220
 atacacactc attgacatac attcattcac atccatgcac tcacattcac acatgcatac 5280
 acactgacat tcacacttgc acatgcctac acactcactg acatacacac acacatgcag 5340
 tcatacacac tccttgacat gctcacacac tgtcatactc acacactccc tgacatgctc 5400
 acacactgtc acactcacac actcacatac actccctgac atacacactc agacaagtgc 5460
 ccatgcaccc acacctatgc tcatgcacat gttcccacac tctcttataa gcatacacac 5520
 ccatgttcct cactcaggac acacatgaat gttccccagg gcatcatgtg acatcgaga 5580
 ggacagatgg tggaaaagac atgagcaacc taatgggaag aggaaaatgg gaaacaatgc 5640
 attggaagag gaagaaaaaa aataaataac caaaggtttt ggcaagtgc gtaccagggtg 5700
 gagaagcttg acttttctat ccttgatcat tttattccct cccaagaagt cagtcacagg 5760
 acctggaagg ccagaaaggg tacatgtggg agacggctctg aggaagtacc tcggtcacta 5820
 caatatTTTT gcacataata aggggtgggg aggaaagaga cacaacgta tttaacacag 5880
 atttgctgga tggaaactgc gtgtgtgaac gtgtgtatga gtgagtgcac tttgattttt 5940
 tttttttttt tttgcacagt taagagaaaa aatcaacaa gcagaaaaaa aaaagaaaa 6000
 agacttatca cggc 6014

<210> 166
 <211> 817
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 166

Met Lys Gln Cys Val Arg Leu Thr Val His Pro Asn Asn Ile Ser Val
 1 5 10 15
 Ser Gln Tyr Asn Val Leu Leu Val Leu Glu Thr Tyr Asn Val Pro Glu
 20 25 30
 Leu Ser Ala Gly Val Asn Cys Thr Phe Glu Asp Leu Ser Glu Met Asp
 35 40 45
 Gly Leu Val Val Gly Asn Gln Ile Gln Cys Tyr Ser Pro Ala Ala Lys
 50 55 60
 Glu Val Pro Arg Ile Ile Thr Glu Asn Gly Asp His His Val Val Gln
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Lys Ser Lys Glu Thr Gly Met Thr Phe Ala Ser Thr Ser
 85 90 95
 Phe Val Phe Tyr Asn Cys Ser Val His Asn Ser Cys Leu Ser Cys Val
 100 105 110

342-10PCT.txt

Glu Ser Pro Tyr Arg Cys His Trp Cys Lys Tyr Arg His Val Cys Thr
 115 120 125
 His Asp Pro Lys Thr Cys Ser Phe Gln Glu Gly Arg Val Lys Leu Pro
 130 135 140
 Glu Asp Cys Pro Gln Leu Leu Arg Val Asp Lys Ile Leu Val Pro Val
 145 150 155 160
 Glu Val Ile Lys Pro Ile Thr Leu Lys Ala Lys Asn Leu Pro Gln Pro
 165 170 175
 Gln Ser Gly Gln Arg Gly Tyr Glu Cys Ile Leu Asn Ile Gln Gly Ser
 180 185 190
 Glu Gln Arg Val Pro Ala Leu Arg Phe Asn Ser Ser Ser Val Gln Cys
 195 200 205
 Gln Asn Thr Ser Tyr Ser Tyr Glu Gly Met Glu Ile Asn Asn Leu Pro
 210 215 220
 Val Glu Leu Thr Val Val Trp Asn Gly His Phe Asn Ile Asp Asn Pro
 225 230 235 240
 Ala Gln Asn Lys Val His Leu Tyr Lys Cys Gly Ala Met Arg Glu Ser
 245 250 255
 Cys Gly Leu Cys Leu Lys Ala Asp Pro Asp Phe Ala Cys Gly Trp Cys
 260 265 270
 Gln Gly Pro Gly Gln Cys Thr Leu Arg Gln His Cys Pro Ala Gln Glu
 275 280 285
 Ser Gln Trp Leu Glu Leu Ser Gly Ala Lys Ser Lys Cys Thr Asn Pro
 290 295 300
 Arg Ile Thr Glu Ile Ile Pro Val Thr Gly Pro Arg Glu Gly Gly Thr
 305 310 315 320
 Lys Val Thr Ile Arg Gly Glu Asn Leu Gly Leu Glu Phe Arg Asp Ile
 325 330 335
 Ala Ser His Val Lys Val Ala Gly Val Glu Cys Ser Pro Leu Val Asp
 340 345 350
 Gly Tyr Ile Pro Ala Glu Gln Ile Val Cys Glu Met Gly Glu Ala Lys
 355 360 365
 Pro Ser Gln His Ala Gly Phe Val Glu Ile Cys Val Ala Val Cys Arg
 370 375 380

342-10PCT.txt

Pro Glu Phe Met Ala Arg Ser Ser Gln Leu Tyr Tyr Phe Met Thr Leu
 385 390 395 400

Thr Leu Ser Asp Leu Lys Pro Ser Arg Gly Pro Met Ser Gly Gly Thr
 405 410 415

Gln Val Thr Ile Thr Gly Thr Asn Leu Asn Ala Gly Ser Asn Val Val
 420 425 430

Val Met Phe Gly Lys Gln Pro Cys Leu Phe His Arg Arg Ser Pro Ser
 435 440 445

Tyr Ile Val Cys Asn Thr Thr Ser Ser Asp Glu Val Leu Glu Met Lys
 450 455 460

Val Ser Val Gln Val Asp Arg Ala Lys Ile His Gln Asp Leu Val Phe
 465 470 475 480

Gln Tyr Val Glu Asp Pro Thr Ile Val Arg Ile Glu Pro Glu Trp Ser
 485 490 495

Ile Val Ser Gly Asn Thr Pro Ile Ala Val Trp Gly Thr His Leu Asp
 500 505 510

Leu Ile Gln Asn Pro Gln Ile Arg Ala Lys His Gly Gly Lys Glu His
 515 520 525

Ile Asn Ile Cys Glu Val Leu Asn Ala Thr Glu Met Thr Cys Gln Ala
 530 535 540

Pro Ala Leu Ala Leu Gly Pro Asp His Gln Ser Asp Leu Thr Glu Arg
 545 550 555 560

Pro Glu Glu Phe Gly Phe Ile Leu Asp Asn Val Gln Ser Leu Leu Ile
 565 570 575

Leu Asn Lys Thr Asn Phe Thr Tyr Tyr Pro Asn Pro Val Phe Glu Ala
 580 585 590

Phe Gly Pro Ser Gly Ile Leu Glu Leu Lys Pro Gly Thr Pro Ile Ile
 595 600 605

Leu Lys Gly Lys Asn Leu Ile Pro Pro Val Ala Gly Gly Asn Val Lys
 610 615 620

Leu Asn Tyr Thr Val Leu Val Gly Glu Lys Pro Cys Thr Val Thr Val
 625 630 635 640

Ser Asp Val Gln Leu Leu Cys Glu Ser Pro Asn Leu Ile Gly Arg His
 645 650 655

127/223

342-10PCT.txt

Lys Val Met Ala Arg Val Gly Gly Met Glu Tyr Ser Pro Gly Met Val
 660 665 670

Tyr Ile Ala Pro Asp Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Ile Val Ser Ile
 675 680 685

Ala Val Ala Gly Gly Leu Leu Ile Ile Phe Ile Val Ala Val Leu Ile
 690 695 700

Ala Tyr Lys Arg Lys Ser Arg Glu Ser Asp Leu Thr Leu Lys Arg Leu
 705 710 715 720

Gln Met Gln Met Asp Asn Leu Glu Ser Arg Val Ala Leu Glu Cys Lys
 725 730 735

Glu Gly Thr Glu Trp Pro His Ala Gly Gly His Val Cys Val Arg Val
 740 745 750

Cys Ile Cys Val Cys Met His Ile Cys Val Cys Val Cys Ile Cys Phe
 755 760 765

Ile Tyr Lys Gln Ala Gly Trp Ala Ala Val Gly Ser Ala Gly Gly Trp
 770 775 780

Arg Cys Val Cys Leu Cys Glu Cys Val Cys Val His Val Cys Val Cys
 785 790 795 800

Thr Ser Val Cys Ile Tyr Val Ser Tyr Thr Ser Lys Gln Ala Gly Gln
 805 810 815

Gln

<210> 167
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 167
 gcaccaaggt cactatccga g

21

<210> 168
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 168
 tctgagagag tcaagtcat g

21

342-10PCT.txt

<210> 169
<211> 2565
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 169
actgcgacgg taccggggcg gcggggaagg accgagaggc gggaggagca gcggctcagg 60
cgctgcaaaa ctggtggcct gaacgaggta gaccatgact gtggtttcag tggcgtcact 120
cgctgggctg ctcttcctga ggttttctta agccatcccc tggcggaacc gccccagta 180
tggactccaa ttgccttgac agtgttttta gtggctgttg caacatratg taaagaacaa 240
ggaataacag ttgtaggaat ttgctgtgtg tatgaagtgt ttattgcca ggggtatact 300
ttgccattac tatgtactac tgctggacag tttctccgtg gaaagggtag cattccattt 360
tctatgctgc agacactagt aaaactcatt gtcttgatgt tcagtacatt attacttggt 420
gtgattagag tccaggttat tcaatcccaa cttccagtat tcaccaggtt tgataacca 480
gctgctgtaa gcccaactcc tacaaggcaa ctaactttta actacctcct tcctgtgaat 540
gcttggttgt tattaaatcc ttcagagctc tgctytgatt ggaccatggg aacaatacca 600
cttatagagt cattactaga tattcgaaat ctggccacat ttactttctt ttgtttctg 660
gggatgttgg gagtattcag tatcagatac tctggtgatt cctccaagac tgttttaatg 720
ttgcctgcta aaactgacat gggtaaaaaa ttgagaaaaa gtagtgaaga ttcaaagcag 780
tcaagaagag tggaaggaaac tttccagaga aacctagaaa tcccaaacag tcttaaggat 840
aaatttgaac ttggtgctca tgcttttatg acagtattaa tctgttcagc tttgggactt 900
tctctagcag tgcgttgcca ctctgttggg tttgttgttg ccgagcgagt atttatatgtt 960
cccagcatgg ggttctgtat tttggtagcc catggatggc agaaaatatc aacaaaaagt 1020
gtatttaaaa agctatcctg gatttgtctg tctatgggtg tactcactca ttccttaaaa 1080
acattccaca gaaattggga ttgggagtct gaatatacat tgtttatgtc agccttgaag 1140
gtaaataaaa ataatgccaa actttggaat aatgtgggtc atgctctgga aaatgaaaag 1200
aactttgaga gagctttgaa atacttctta caggctaccc atgttcagcc agatgatatt 1260
gggtgccata tgaatgtagg aagaacttat aaaaatttaa atagaacca aagaagctgaa 1320
gaatcttaca tgatggctaa atcactgatg cctcaaatta ttcctggtaa aaaatatgca 1380
gccagaattg cccctaacca cctaaatgtt tatatcaatc tggctaacct gatccgagca 1440
aatgagtccc gactggaaga agcagatcag ctgtaccgtc aagcaataag catgaggccc 1500
gacttcaagc aggcttacat tagcagagga gaattgcttt taaaaatgaa taaacctctt 1560
aaagcaaagg aagcatatct taaagcacta gagctggaca gaaataatgc agatctttgg 1620
tacaacttgg caattgtaca tattgaactt aaagaaccaa atgaagccct aaaaaacttt 1680
aatcgtgctc tggaactaaa tccaagcat aaactagcat tattcaactc tgctatagta 1740
atgcaagaat cagggtgaggt taaactcaga cctgaagcta gaaaacgact tctaagttat 1800
ataaatgaag agccactaga tgctaattggg tatttcaatt tgggaatgct tgccatggat 1860

129/223

342-10PCT.txt

gacaaaaagg acaatgaagc agagatttgg atgaagaaag ccataaagtt acaagccgac 1920
 ttccgaagtg ctttgtttta tctggctctc ctgtattccc agactgcaaa ggaattaaag 1980
 gctttgccaa ttttggagga gttactcaga tactaccctg atcatatcaa gggcctcatt 2040
 ttaaaaggag acattctgat gaatcaaaag aaagatatac taggagcaaa aaaatgtttt 2100
 gaaaggattt tggagatgga tccaagcaat gtgcaaggaa aacacaatct ttgtgttggt 2160
 tattttgaag aaaaagactt attaaaagct gaaagatgcc ttcttgaaac actggcatta 2220
 gcaccacatg aagaatatat tcagcgccat ttgaatatag tcagggataa gatttcctca 2280
 tctagtttta tagagccaat attcccaacc agtaagattt caagtgtgga aggaaagaaa 2340
 attccaactg aaagtgtaaa agaaattaga ggtgaatcca gacaaacaca aatagtaaaa 2400
 acaagtgata ataaaagtca gtctaaatcc aacaaacaat taggaaaaaa tggagacgaa 2460
 gagacacccc acaaaacaac aaaagacatc aaagaaattg agaagaaaag agttgctgct 2520
 ttaaaaagac tagaagagat tgaacgtatt ttaaatggtg aataa 2565

<210> 170
 <211> 733
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 170

Met Leu Gln Thr Leu Val Lys Leu Ile Val Leu Met Phe Ser Thr Leu
1 5 10 15

Leu Leu Val Val Ile Arg Val Gln Val Ile Gln Ser Gln Leu Pro Val
20 25 30

Phe Thr Arg Phe Asp Asn Pro Ala Ala Val Ser Pro Thr Pro Thr Arg
35 40 45

Gln Leu Thr Phe Asn Tyr Leu Leu Pro Val Asn Ala Trp Leu Leu Leu
50 55 60

Asn Pro Ser Glu Leu Cys Cys Asp Trp Thr Met Gly Thr Ile Pro Leu
65 70 75 80

Ile Glu Ser Leu Leu Asp Ile Arg Asn Leu Ala Thr Phe Thr Phe Phe
85 90 95

Cys Phe Leu Gly Met Leu Gly Val Phe Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Lys Thr Val Leu Met Leu Pro Ala Lys Thr Asp Met Gly Gln
115 120 125

Lys Phe Glu Lys Ser Ser Glu Asp Ser Lys Gln Ser Arg Arg Val Glu
130 135 140

342-10PCT.txt

Gly Thr Phe Gln Arg Asn Leu Glu Ile Pro Asn Ser Leu Lys Asp Lys
 145 150 155 160

Phe Glu Leu Gly Ala His Ala Phe Met Thr Val Leu Ile Cys Ser Ala
 165 170 175

Leu Gly Leu Ser Leu Ala Val Arg Cys His Ser Val Gly Phe Val Val
 180 185 190

Ala Glu Arg Val Leu Tyr Val Pro Ser Met Gly Phe Cys Ile Leu Val
 195 200 205

Ala His Gly Trp Gln Lys Ile Ser Thr Lys Ser Val Phe Lys Lys Leu
 210 215 220

Ser Trp Ile Cys Leu Ser Met Val Ile Leu Thr His Ser Leu Lys Thr
 225 230 235 240

Phe His Arg Asn Trp Asp Trp Glu Ser Glu Tyr Thr Leu Phe Met Ser
 245 250 255

Ala Leu Lys Val Asn Lys Asn Asn Ala Lys Leu Trp Asn Asn Val Gly
 260 265 270

His Ala Leu Glu Asn Glu Lys Asn Phe Glu Arg Ala Leu Lys Tyr Phe
 275 280 285

Leu Gln Ala Thr His Val Gln Pro Asp Asp Ile Gly Ala His Met Asn
 290 295 300

Val Gly Arg Thr Tyr Lys Asn Leu Asn Arg Thr Lys Glu Ala Glu Glu
 305 310 315 320

Ser Tyr Met Met Ala Lys Ser Leu Met Pro Gln Ile Ile Pro Gly Lys
 325 330 335

Lys Tyr Ala Ala Arg Ile Ala Pro Asn His Leu Asn Val Tyr Ile Asn
 340 345 350

Leu Ala Asn Leu Ile Arg Ala Asn Glu Ser Arg Leu Glu Glu Ala Asp
 355 360 365

Gln Leu Tyr Arg Gln Ala Ile Ser Met Arg Pro Asp Phe Lys Gln Ala
 370 375 380

Tyr Ile Ser Arg Gly Glu Leu Leu Leu Lys Met Asn Lys Pro Leu Lys
 385 390 395 400

Ala Lys Glu Ala Tyr Leu Lys Ala Leu Glu Leu Asp Arg Asn Asn Ala
 405 410 415

342-10PCT.txt

Asp Leu Trp Tyr Asn Leu Ala Ile Val His Ile Glu Leu Lys Glu Pro
420 425 430

Asn Glu Ala Leu Lys Asn Phe Asn Arg Ala Leu Glu Leu Asn Pro Lys
435 440 445

His Lys Leu Ala Leu Phe Asn Ser Ala Ile Val Met Gln Glu Ser Gly
450 455 460

Glu Val Lys Leu Arg Pro Glu Ala Arg Lys Arg Leu Leu Ser Tyr Ile
465 470 475 480

Asn Glu Glu Pro Leu Asp Ala Asn Gly Tyr Phe Asn Leu Gly Met Leu
485 490 495

Ala Met Asp Asp Lys Lys Asp Asn Glu Ala Glu Ile Trp Met Lys Lys
500 505 510

Ala Ile Lys Leu Gln Ala Asp Phe Arg Ser Ala Leu Phe Asn Leu Ala
515 520 525

Leu Leu Tyr Ser Gln Thr Ala Lys Glu Leu Lys Ala Leu Pro Ile Leu
530 535 540

Glu Glu Leu Leu Arg Tyr Tyr Pro Asp His Ile Lys Gly Leu Ile Leu
545 550 555 560

Lys Gly Asp Ile Leu Met Asn Gln Lys Lys Asp Ile Leu Gly Ala Lys
565 570 575

Lys Cys Phe Glu Arg Ile Leu Glu Met Asp Pro Ser Asn Val Gln Gly
580 585 590

Lys His Asn Leu Cys Val Val Tyr Phe Glu Glu Lys Asp Leu Leu Lys
595 600 605

Ala Glu Arg Cys Leu Leu Glu Thr Leu Ala Leu Ala Pro His Glu Glu
610 615 620

Tyr Ile Gln Arg His Leu Asn Ile Val Arg Asp Lys Ile Ser Ser Ser
625 630 635 640

Ser Phe Ile Glu Pro Ile Phe Pro Thr Ser Lys Ile Ser Ser Val Glu
645 650 655

Gly Lys Lys Ile Pro Thr Glu Ser Val Lys Glu Ile Arg Gly Glu Ser
660 665 670

Arg Gln Thr Gln Ile Val Lys Thr Ser Asp Asn Lys Ser Gln Ser Lys
675 680 685

342-10PCT.txt

Ser Asn Lys Gln Leu Gly Lys Asn Gly Asp Glu Glu Thr Pro His Lys
 690 695 700

Thr Thr Lys Asp Ile Lys Glu Ile Glu Lys Lys Arg Val Ala Ala Leu
 705 710 715 720

Lys Arg Leu Glu Glu Ile Glu Arg Ile Leu Asn Gly Glu
 725 730

<210> 171
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 171
 aggcttacat tagcagagga g 21

<210> 172
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 172
 cgttttctag cttcaggtct g 21

<210> 173
 <211> 3296
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 173
 tgaattcaaa acagttactc tgaatggtct ttgctaagaa caatttaatg attaaagtaag 60
 gtcagtgtcc ttggaagtcc aaactctagc cagatttccc tggcttacac ccctagggat 120
 aaggtaaatg tttaagcaca cagtgaactt cctgaggccc ccaaatactaa tggaaactagc 180
 tattgagggc taaaagagga tggttttttt agaaaactcg aagcaaactct ctcaggtctg 240
 ggatatttca aagactacta ctattattat taataacaat tgcaatattt gttgagtccc 300
 taaatgaagc taaaactttg ttctaataaa ttaatacttt acagcaacct atgaggtaga 360
 taatattgtc attcccatga gggagctaag gatcagagaa ggtaagtcac ttgtctaagg 420
 tcacatagct agcatgttat gcaatcagga gtcaaacctg gtttgtctga atctgaagtc 480
 catctgtctt gtgcactttt ataccgtctg ctttttcctt tattcctaac cttcttccat 540
 tctgattccc actgagtagt ggacaggaac cactgaagtt tgcttgacac catcaaccag 600
 gccctagtca cctggctttg cctttgccct gctgtgtgat cttagctccc tgcccaggcc 660
 cacagccatg gccatggccc agaaactcag ccacctcctg ccgagtcctgc ggcagggtcat 720
 ccaggagcct cagctatctc tgcagccaga gcctgtcttc acggtggatc gagctgaggt 780

133/223

342-10PCT.txt

gccgccgctc ttctggaagc cgtacatcta	840
gcgcttctat ttccgcacgc tgttccagca gcacaacgag gccgtgaatg tctggaccca	900
cctgctggcg gccctggtac tgctgctgcg gctggccctc tttgtggaga ccgtggactt	960
ctggggagac ccacacgccc tgccctctt catcattgtc cttgcctctt tcacctacct	1020
ctccttcagt gccttggtc acctcctgca ggccaagtct gagttctggc attacagctt	1080
cttcttcttg gactatgttg ggggtggcct gtaccagttt ggcagtgcct tggcacactt	1140
ctactatgct atcgagcccc cctggcatgc ccagggtcag gctgtttttc tgcccatggc	1200
tgcttttctc gcctggcttt cctgcattgg ctctgtctat aacaagtaca tccagaaacc	1260
aggcctgctg ggccgcacat gccaggaggt gccctccgct ctggcctacg cactggacat	1320
tagtctcttg gtgcacgta tcttcgtgtc ctccgacccc accacggatg atccagctct	1380
tctctaccac aagtgccagg tggctctctt tctgctggt gctgccttct tctctacctt	1440
catgccccgag cgctggttcc ctggcagctg ccattgtctc gggcagggcc accaactttt	1500
ccacatcttc ttggtgctgt gcacgctggc tcagctggag gctgtggcac tggactatga	1560
ggcccgacgg cccatctatg agcctctgca cacgcactgg cctcacaact tttctggcct	1620
cttctgctc acggtgggca gcagcatcct cactgcattc ctctgagcc agctggtaca	1680
gcgcaaactt gatcagaaga ccaagtgaag ggggatggca tctggtaggg agggaggat	1740
agttggggga caggggtctg ggtttggctc caggtgggaa caaggcctgg taaagtgtt	1800
tgtgtctggc ccacagtgc tctctgtgca cgactcaact gccaaaggga tcaactggcca	1860
attcttggat ttagggattg gctaggagtt gctgggtccc actcctgggc ctgccccagc	1920
tccttggcca gggagagggg aagagttaac ggtgtgggccc actccagctt gcccttccac	1980
tgccactcac tggggtgagg ctgggggtca gcttgggtgag gattggggct tctagattgt	2040
ctaggcagga ggtgaaactt aggccagagt cagatttgag ctgagccagg ggaggccttg	2100
gcaacctact tctactcaga ttctattgct ggatgcggaa ggggtaggcc caaaatatat	2160
acaggatctt actgtccctt gaagcccagc cacaagtgtt ggagctgcag agagacccca	2220
aaggtagtag attgtgccag atacaaatgg gtcccatcca gtgcttcata ctcttcagt	2280
cactatccca gacagtgagc ccagatctc ctgctctgg ctctgtgtc ccacacggcc	2340
tgttcccagc ttctctctg gttcccttgt tacggattca tttatccatt cagtgtttcc	2400
tgggcctctg ctgagaggca ggtcaccact gggccctgtg gatcaatgca agatgacaaa	2460
ggcttttttt tttttttttt tttttttttt ttttgaggag tttcgtctt gttggctagg	2520
ctggagtaaa atggtgcat ctccgctcac tgcacctccg cctcccagg tcaagcgatt	2580
ttcctgcctc agcctcccga gtagctgggg ttacaggcat gcaccacat gcctggctaa	2640
ttttctgtat ttttagtaga gacggggttt ctccatgttg gtcaggctgg tcttgaactc	2700
ctgacctcag gtgatctgcc cgtctcggcc tcccaaagtg ctgggattac cggcatgagc	2760
cactgcccct ggccgacaaa ggttttgata tcagaatgaa ctgtcaaggg aggtgctgga	2820

342-10PCT.txt

```

gagggattaa cctgtgctgc ctgggaccct cagggctcta ggttggggag tgtgaatagg 2880
agtttgcaga tggagaatag gaagggcatt ccaggcagag ggaaacctgt gcagagacca 2940
agaggtgtgg aaggaaaagt ggggttgggg ctgggtgggc tggattatgg cctggatgca 3000
ataaagtact gtgacagtag ccacctcttt gttttttgtc tcctgtttcc gggagggggcc 3060
cctgctcaca ttactggagg ttttccggag gaagctgggg cccctgggag tggacacagg 3120
gtgcagggag cagttcttgt ttatctttg ctgggggatg gggttggggc cttatatacc 3180
atatctatat atacaaaatt tgtttggcaa gggagtgggc ggcagtttta ttactaaagt 3240
tttataagta gttaaaataa tgtgttttaa atatgataat cccactttat gatctg 3296

```

<210> 174
 <211> 346
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 174

Met Ala Met Ala Gln Lys Leu Ser His Leu Leu Pro Ser Leu Arg Gln
 1 5 10 15

Val Ile Gln Glu Pro Gln Leu Ser Leu Gln Pro Glu Pro Val Phe Thr
 20 25 30

Val Asp Arg Ala Glu Val Pro Pro Leu Phe Trp Lys Pro Tyr Ile Tyr
 35 40 45

Ala Gly Tyr Arg Pro Leu His Gln Thr Trp Arg Phe Tyr Phe Arg Thr
 50 55 60

Leu Phe Gln Gln His Asn Glu Ala Val Asn Val Trp Thr His Leu Leu
 65 70 75 80

Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Leu Phe Val Glu Thr Val
 85 90 95

Asp Phe Trp Gly Asp Pro His Ala Leu Pro Leu Phe Ile Ile Val Leu
 100 105 110

Ala Ser Phe Thr Tyr Leu Ser Phe Ser Ala Leu Ala His Leu Leu Gln
 115 120 125

Ala Lys Ser Glu Phe Trp His Tyr Ser Phe Phe Phe Leu Asp Tyr Val
 130 135 140

Gly Val Ala Val Tyr Gln Phe Gly Ser Ala Leu Ala His Phe Tyr Tyr
 145 150 155 160

Ala Ile Glu Pro Ala Trp His Ala Gln Val Gln Ala Val Phe Leu Pro
 165 170 175

135/223

342-10PCT.txt

Met Ala Ala Phe Leu Ala Trp Leu Ser Cys Ile Gly Ser Cys Tyr Asn
 180 185 190

Lys Tyr Ile Gln Lys Pro Gly Leu Leu Gly Arg Thr Cys Gln Glu Val
 195 200 205

Pro Ser Val Leu Ala Tyr Ala Leu Asp Ile Ser Pro Val Val His Arg
 210 215 220

Ile Phe Val Ser Ser Asp Pro Thr Thr Asp Asp Pro Ala Leu Leu Tyr
 225 230 235 240

His Lys Cys Gln Val Val Phe Phe Leu Leu Ala Ala Ala Phe Phe Ser
 245 250 255

Thr Phe Met Pro Glu Arg Trp Phe Pro Gly Ser Cys His Val Phe Gly
 260 265 270

Gln Gly His Gln Leu Phe His Ile Phe Leu Val Leu Cys Thr Leu Ala
 275 280 285

Gln Leu Glu Ala Val Ala Leu Asp Tyr Glu Ala Arg Arg Pro Ile Tyr
 290 295 300

Glu Pro Leu His Thr His Trp Pro His Asn Phe Ser Gly Leu Phe Leu
 305 310 315 320

Leu Thr Val Gly Ser Ser Ile Leu Thr Ala Phe Leu Leu Ser Gln Leu
 325 330 335

Val Gln Arg Lys Leu Asp Gln Lys Thr Lys
 340 345

<210> 175
 <211> 2858
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 175
 agtggcgggg aagcaaagca caggagcgct gtggtyccag cggccgggct agggacgact 60
 ggcggggttg cgctggaccc gaccccgagg gcgggcgcaa gggggcgggc gctgccgtac 120
 tcaggccgcg gggccagggc gggccggccg gcggggcatt taaacccgc tgacagccag 180
 tccagcccgg gacacgcgcc cagctctgta gcctcctccg tcgactcagc cttaggtacc 240
 ggtcaggcaa aatgcggtcc tccttgctc cgaggagtct gttcttcgg gccttctcca 300
 gggacagctg gttccgaggc ctcatcctgc tgctgacctt cctaatttac gcctgctatc 360
 acatgtccag gaagcctatc agtatcgtca agagccgtct gcaccagaac tgctcggagc 420
 agatcaaacc catcaatgat actcacagtc tcaatgacac catgtggtgc agctgggccc 480
 catttgacaa ggacaactat aaggagttac tagggggcgt ggacaacgcc ttctcatcgt 540

342-10PCT.txt

cctatgccat	cggcatgttc	atcagtgggg	tttttgggga	gcggcttccg	ctccgttact	600
acctctcagc	tggaatgctg	ctcagtggcc	ttttcacctc	gctctttggc	ctgggatatt	660
tctggaacat	ccacgagctc	tggtactttg	tggtcatcca	ggtctgtaat	ggactcgtcc	720
agaccacagg	ctggccctct	gtggtgacct	gtgttgga	ctggttcggg	aaggggaagc	780
gggggttcat	catgggcac	tggaattccc	acacatctgt	gggcaacatc	ctgggctccc	840
tgatcgccgg	catctgggtg	aacgggcagt	ggggcctgtc	gttcacgtg	cctggcatca	900
ttactgccgt	catgggcgtc	atcaccttcc	tcttctctat	cgaacacca	gaagatgtgg	960
actgcgcccc	tcctcagcac	cacggtgagc	cagctgagaa	ccaggacaac	cctgaggacc	1020
ctgggaacag	tccttgcctc	atcagggaga	gcggccttga	gactgtggcc	aaatgctcca	1080
aggggccatg	cgaagagcct	gctgccatca	gcttctttgg	ggcgtctccg	atcccaggcg	1140
tggtcgagtt	ctctctgtgt	ctgctgtttg	ccaagctggg	cagttacacc	ttcctctact	1200
ggctgcccc	ctacatcgcc	aatgtggctc	actttagtgc	caaggaggct	ggggacctgt	1260
ctacactctt	cgatgttggg	ggcatcatag	gcggcatcgt	ggcagggtc	gtctctgact	1320
acaccaatgg	cagggccacc	acttgctgtg	tcatgtctat	cttggctgcc	cccatgatgt	1380
tcctgtacaa	ctacattggc	caggacggga	ttgccagctc	catagtgatg	ctgatcatct	1440
gtgggggcct	ggtcaatggc	ccatacgcg	tcatcaccac	tgctgtctct	gctgatctgg	1500
ggactcacia	gagcctgaag	ggcaacgcca	aagccctgtc	cacggtcacg	gccatcattg	1560
acggcaccgg	ctccataggt	gcggctctgg	ggcctctgct	ggctgggctc	atctcccca	1620
cgggctggaa	caatgtcttc	tacatgtctc	tctctgccga	cgtcctagcc	tgcttgctcc	1680
tttgccgggt	agtatacaaa	gagatcttgg	cctggaagg	gtccctgagc	agaggcagcg	1740
ggtataaaga	aatatgaggc	cccaattgga	acagcagcat	ggagggtccc	agttgggtcc	1800
ccaacgtgct	ccccatgggc	aagacaatgg	aaacttccac	aagcaggga	ggcaaaccct	1860
ctttattgaa	cattagccag	cccagccag	acccagggc	tgccctaagg	cacagagatt	1920
ctccatggga	aggggactgc	caagcatgag	gaaatagaag	attcaggggc	ctgagctctg	1980
gaagctgcaa	gcaaaaggga	tgggactagg	gctgagttgt	gtctccattt	tgataaggaa	2040
aggatatgct	cagactcttg	cttgttcaga	ttccaagaca	gaaggcttca	caaggccaac	2100
gcctggaaaa	tgggcatctc	tccttcccat	gttaagcttt	aacctctgta	atctgcctgt	2160
atctataggt	gggcatctca	ctccaccaa	ggagcccagc	ctctctttgt	ccctctatcc	2220
atgcaacagt	cttctctgtg	catttcccca	agctgggccc	tcttctactc	tccatttagg	2280
cctgttgata	actccattac	ccgcccac	ctgctgttcc	tccagggcca	gcactcgggc	2340
gaggcagggg	agctgccttc	ggtacataat	ttgaaggggc	actccctctt	gggcacatgc	2400
cggccctgag	tgccctccct	gcctcactct	gacccctggc	ccataatgtc	ctcagtggaa	2460
ggtgatgggg	gccggtgctg	tggggagagt	agaaagaggg	gttggcatga	ctaaaaatac	2520
cagtatgtgt	attaagtatt	ttgagaatga	aatgccaagg	agtgcctact	atatgccagc	2580

342-10PCT.txt

tctaggaatg gagtagacag tggacacaag aaggacttac gccctgagca caggtgccaa 2640
 tggtgacaag actggcaaga cgtgagggca tgaatgggtc attcaggcag ctgctgcaga 2700
 tgtggtcacc tggtgccatc tgctgtctcc ttttccactt ttctatgtcc tccttccacc 2760
 ccaagtcccg gatcactcgc tgttttctgg ctagctcttg gcattctccat ctgagcctaa 2820
 agttgcccac tggcaccaat agattctggt tgacctgc 2858

<210> 176
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 176

Met Arg Ser Ser Leu Ala Pro Gly Val Trp Phe Phe Arg Ala Phe Ser
 1 5 10 15

Arg Asp Ser Trp Phe Arg Gly Leu Ile Leu Leu Leu Thr Phe Leu Ile
 20 25 30

Tyr Ala Cys Tyr His Met Ser Arg Lys Pro Ile Ser Ile Val Lys Ser
 35 40 45

Arg Leu His Gln Asn Cys Ser Glu Gln Ile Lys Pro Ile Asn Asp Thr
 50 55 60

His Ser Leu Asn Asp Thr Met Trp Cys Ser Trp Ala Pro Phe Asp Lys
 65 70 75 80

Asp Asn Tyr Lys Glu Leu Leu Gly Gly Val Asp Asn Ala Phe Leu Ile
 85 90 95

Ala Tyr Ala Ile Gly Met Phe Ile Ser Gly Val Phe Gly Glu Arg Leu
 100 105 110

Pro Leu Arg Tyr Tyr Leu Ser Ala Gly Met Leu Leu Ser Gly Leu Phe
 115 120 125

Thr Ser Leu Phe Gly Leu Gly Tyr Phe Trp Asn Ile His Glu Leu Trp
 130 135 140

Tyr Phe Val Val Ile Gln Val Cys Asn Gly Leu Val Gln Thr Thr Gly
 145 150 155 160

Trp Pro Ser Val Val Thr Cys Val Gly Asn Trp Phe Gly Lys Gly Lys
 165 170 175

Arg Gly Phe Ile Met Gly Ile Trp Asn Ser His Thr Ser Val Gly Asn
 180 185 190

Ile Leu Gly Ser Leu Ile Ala Gly Ile Trp Val Asn Gly Gln Trp Gly
 195 200 205

342-10PCT.txt

Leu Ser Phe Ile Val Pro Gly Ile Ile Thr Ala Val Met Gly Val Ile
 210 215 220

Thr Phe Leu Phe Leu Ile Glu His Pro Glu Asp Val Asp Cys Ala Pro
 225 230 235 240

Pro Gln His His Gly Glu Pro Ala Glu Asn Gln Asp Asn Pro Glu Asp
 245 250 255

Pro Gly Asn Ser Pro Cys Ser Ile Arg Glu Ser Gly Leu Glu Thr Val
 260 265 270

Ala Lys Cys Ser Lys Gly Pro Cys Glu Glu Pro Ala Ala Ile Ser Phe
 275 280 285

Phe Gly Ala Leu Arg Ile Pro Gly Val Val Glu Phe Ser Leu Cys Leu
 290 295 300

Leu Phe Ala Lys Leu Val Ser Tyr Thr Phe Leu Tyr Trp Leu Pro Leu
 305 310 315 320

Tyr Ile Ala Asn Val Ala His Phe Ser Ala Lys Glu Ala Gly Asp Leu
 325 330 335

Ser Thr Leu Phe Asp Val Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Val Ala Gly
 340 345 350

Leu Val Ser Asp Tyr Thr Asn Gly Arg Ala Thr Thr Cys Cys Val Met
 355 360 365

Leu Ile Leu Ala Ala Pro Met Met Phe Leu Tyr Asn Tyr Ile Gly Gln
 370 375 380

Asp Gly Ile Ala Ser Ser Ile Val Met Leu Ile Ile Cys Gly Gly Leu
 385 390 395 400

Val Asn Gly Pro Tyr Ala Leu Ile Thr Thr Ala Val Ser Ala Asp Leu
 405 410 415

Gly Thr His Lys Ser Leu Lys Gly Asn Ala Lys Ala Leu Ser Thr Val
 420 425 430

Thr Ala Ile Ile Asp Gly Thr Gly Ser Ile Gly Ala Ala Leu Gly Pro
 435 440 445

Leu Leu Ala Gly Leu Ile Ser Pro Thr Gly Trp Asn Asn Val Phe Tyr
 450 455 460

Met Leu Ile Ser Ala Asp Val Leu Ala Cys Leu Leu Leu Cys Arg Leu
 465 470 475 480

342-10PCT.txt

Val Tyr Lys Glu Ile Leu Ala Trp Lys Val Ser Leu Ser Arg Gly Ser
485 490 495

Gly Tyr Lys Glu Ile
500

```
<210> 177
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz
```

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 177
tctacatcgc caatgtggct c 21

```
<210> 178
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz
```

<220>
<223> oligonukleotid

```
<400> 178
caaatgatca gcatcactat g
```

```
<210> 179
<211> 4892
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<400>	179
atagaaacct taaaaggggca acacaaagtt ttgaatagaa gaggccaagc agcctcgccc	60
agaagctgat gtttgtgaat gtactgggccc ttctaagcg gcgccttcaca caccttttca	120
cttcttgcca caggtaggaa aggatgatatt tacaagggtc aaaatggggg taaacagaag	180
aggctgctcc tgcagaaggc ttcttcgaga agcccttgca cttggagggyc tggsaagacc	240
catgctgtat ctgcateccct gtcatctggt tcacggcatc cagttaggaa gctctgctta	300
aagctttgtc tggcacggtt tcttagctac atttttccac tccagctgag actgcctcac	360
tgagttgtca acacttggtc ttcttcagca gtgaggaacc aacaagacag gaggctgggt	420
caataactcaa cttggcaaac tccaggaaat ggtgcttaaa acgrrtggtc tcttgaatgg	480
aattcatggt actgctccca gcctgcacct gggttctcca acttgagaca atttctcccc	540
gcaccccccc acccttccct ggctttcact cactagcaag tgggctgctt ctactttctt	600
tctcacattc atttcttagg tccattctca gagcggttag gattactgtt taattagcct	660
cataatcata tctatgatgg caaatcaag aaacaattta aacatgattc ttaaagtaa	720
ggagataaat accagagaca tagaagggtga aagaatttgc ctctaggaag caggaattta	780
aattttgggga agacagggtg gagcaaggga tataaatcta gtccattttt cttttctttt	840

342-10PCT.txt

cttttctttt	ttttttat	tttaagataga	gtctcactct	gtcgcccagg	ctggagtgc	900
gtggcatgat	cttggctcac	tgcaacctct	gcctccttcg	ttcaagcgat	tctcccacct	960
cagcctccct	agtaactggg	attacaagtg	actgccacta	tgcccagcta	attttgtatt	1020
tttagtagag	acgaggtttc	accatgttgg	ccaggctggg	ctcgaactcc	tgacctcagg	1080
ggatccgccc	agctcagcct	cccaaagtgc	taggattcca	ggcgtgagcc	actgcacctg	1140
gcggaatcta	gtccattttc	cactttgcta	ccacacatct	gcagggtttc	ttgcttgctt	1200
aaaagctttc	attggctccc	aatctctgat	aatatcaaga	gcaagttcct	gaacaactca	1260
ttcaagaccc	atcacccctc	gcctctgtca	actctgcccc	ttgaatatta	cacctcattt	1320
tactacacca	catctagttc	cctgaatatg	caaacagatt	tcatacattt	gcacctttat	1380
acatgttatt	gcttttgcct	gggagagtat	tctcttgctg	ctataataat	agctaataac	1440
actgtgctaa	gtactttctg	tgatttataa	ctgttaattc	ttacatcaac	cctatggtaa	1500
atgttactgt	tatctccatt	ttataaacia	gaaaactaag	acttaaagag	tttaagtgat	1560
ttgcagaaat	atgtagtatt	tggtgaggct	aaatttgaac	ccagcaatct	gactccagga	1620
ctaacataat	attacctatt	cctccttcta	aaatgtttcc	cagacactaa	atgtgaacag	1680
gattaaaaga	tttaaagtgt	tttaagtctt	aaaagggcaa	ggagaaaata	caagtgaatt	1740
gcttttaatc	tcaaactaag	catgaaacia	cggctgaaat	tacaaaggaa	aagtgcagaa	1800
tctgactgtt	gaacttttaa	cttcttttat	ccaaaaaaaa	accccataga	ataaaattta	1860
aaaacaagta	aaaattacaa	aaaatttgca	atatacatga	cagataagca	taacattaaa	1920
gagaacttag	aaagaaaaaa	tagcctacta	aaaatgagca	aaatgcaaat	tcgtcatcat	1980
gagagaaaaa	tgtaaatggc	caaacatttt	taagagaagt	aaaaacttaa	aacgataatg	2040
caccatcaaa	ttgagaataa	aataatactc	agagctagta	atgtgggcca	gtgaccttgc	2100
gagtaggatg	tatagcaact	aaagaaactc	atacattact	gagaagggtg	taaattggct	2160
caacgattct	ggagagcaat	ttgacagaat	gtagtgaag	cgtcaaaaat	gttcacacac	2220
tttgacttaa	aaattacatt	cctggaaatt	tataatacaa	acattttcta	taaaaggcca	2280
gatggcaaat	actttgggct	ttgaaggcca	catatgtctc	tggtggcttt	cttttgtgtg	2340
tgtgtttaaa	aaaaaaaaaa	actgcccccc	ctccccccac	ccttggttagg	ccattcttgc	2400
attactataa	agaaatacct	gaggctgggt	aatttatatg	aaaagagggt	taactggctc	2460
atggttctgc	aggctgtaca	ggaagcataa	tgccatctgc	ttctgggggg	gcctcaggaa	2520
gcttccaatc	atgctggaag	gtgatgggga	gcagatgtct	cacatgggtg	gaacggggagc	2580
aagaaggagt	tgggggggag	gagccacata	aacaatgaga	tccctgtgag	ctcagagtga	2640
gagcacactt	atcaccaagg	agatggccca	agctattcat	gagggatccg	cccctatgat	2700
ccaaacacct	cccaccaggc	tccacctcca	acactggaga	ttatatctca	acatgaaatt	2760
tgaatgggac	atccaaactg	tatcaccccc	aaaatgtaaa	gtctcatcac	agtacatttg	2820
gtaatggcca	aaagagaaac	caaactaaat	gtccgagaat	aaaaattagt	tacaactaga	2880

342-10PCT.txt

tacacggagg caagttttta aaaagtgtta aaatttttaa atgttgcaga atggtatcta	2940
ttggataaaa tagtatttat gatttattaa gtggaaaata cagtttacia aataatatgg	3000
tgtgatcccg aaaacaacat aatcatgtgt gtataaatgc atagaaaaaa atctggaaag	3060
atataaacag atatttatag tggcttaggg caggggatgg aattgtagat atttgctttt	3120
tgttttatgt atatgtttcc cataatgaaa tgtattgttt atataattaa aaaatatacg	3180
aaactttgct tgggggacaa caaagcacct cttttgttaa tttgggaaaa tcttttatta	3240
caatctctgt aaggagtgg ttgctctctc ttctgtactc cctgattaca taatgctctt	3300
ctgagcactt ttatttaata gcagaatggg tgatatcatt atttagttaa ggtttcctct	3360
attatcgaa atctgagttc ccagtacact agtctcccct tatctgtggt tttgcttcca	3420
aggtttcagt tatgatcaac caagatctga aaatattaaa tgaaaaattc cagaaataaa	3480
acaattcata agttttacat tgtgcacat cctgctgtat cctgtccagg ccatgggtca	3540
tccctcttgt tcagtgtgtc cacactgtag atgctcccct gtctgttagt cactttgtag	3600
ttggcttggg tgtcagacct actgtcaagg tattgcagta cttatgtcca agtaacactt	3660
atttaactta ataattggccc cttaacacaa gagtagtaat gttggcaatt tgggtatgcc	3720
aaagaaaagt cataaagtgc ttcttttaag tgaaaacca aaagtttttg aattagtaag	3780
gaaagaaaa aatccatatt ctgaggctgc taagatctat gataagaatg aatcttctac	3840
ctgtgaaatt gtgaaggaaa aagaaattca cgttagtttt gctgttgtag ctcaaactgc	3900
aaaagttatg gccacagtgt ataactttta ttaaaatata tttgtataac tgttcttatt	3960
ttacttttct gttttatttt tagagacagg gcttcattct gtcacccagg ctggagtgc	4020
aagggtcaat catagctcac tgcagcctca aactctttgg ctcaagtgat ctccctgcct	4080
cagcctcca agtagctggg actgcagggtg tgcataccta cggccagcta attttttaat	4140
tttttgtgca gatggagtct gactctgttg cccaggaact cctggcctca agtaatctc	4200
ccgcctcggg ttccaaaga gctgggatta caggcatgag ccactgtgcc tggctattct	4260
attttattag cagtaattgt tgttaatctc ttattgtgcc ttatttatat taataactta	4320
atcatagata gatattgata ggaaaaaca ttgtatataa agggttcagt actatctgca	4380
gtttcagata tccatgaggg gtcttgaaac gtatcccca caggttaagg gggacttgta	4440
tttctctgtt ataaatatgc tggttattct ccacttggtg tgttttagtg ccattctctg	4500
ctcttctctg ctgactctg tgcctcagaa ggtggaattt ttcataaact attccagctg	4560
gggtctcatg ccagttgggt ttgaccaatg ggtaacacca tcagtagatt ggaggatgga	4620
aaaggaaaaa aggttaggat atgtttcacc acctcttttc ctgcttctgg ctgggttctg	4680
atgggtggctt tgtcccttga aggtcctcc tgcaaggcag ccctgctcca ctgtgccagc	4740
cttactggg ctctactaac gtgattccct ccccttattt cttcaggcct agctgtgcta	4800
actcctaggt acctccatgt ttcttgtttc ctttcacca accctaacc taacttctat	4860
aaatagttcc cgcaataaag tctcttcagc tg	4892

142/223

342-10PCT.txt

<210> 180
 <211> 95
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 180

Met Arg Gly Leu Glu Thr Tyr Pro Pro Gln Val Arg Gly Asp Leu Tyr
 1 5 10 15

Phe Ser Val Ile Asn Met Leu Val Ile Leu His Leu Leu Cys Phe Ser
 20 25 30

Ala Ile Phe Cys Ser Ser Leu Leu Asp Ser Val Pro Gln Lys Val Glu
 35 40 45

Phe Phe Ile Asn Tyr Ser Ser Trp Gly Leu Met Pro Val Gly Phe Asp
 50 55 60

Gln Trp Val Thr Pro Ser Val Asp Trp Arg Met Glu Lys Glu Lys Arg
 65 70 75 80

Leu Gly Tyr Val Ser Pro Pro Leu Phe Leu Leu Ala Gly Phe
 85 90 95

<210> 181
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 181
 gctcaacgat tctgg

15

<210> 182
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 182
 atgtggcctt caaag

15

<210> 183
 <211> 501
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 183
 atgaacagaa gcatctatga ccgacagttg ctctgtgtcc ttctagcctc gcaggagttt 60

ccagctcatg agggcagagg agatgaagag aggccgatcg acgtgagggt tgtgcaggcg 120

gccctctga ggtgtgactc cactctctct gaggggtgctg taggagacat ctgcaaaaaa 180

342-10PCT.txt

gaagatgctg gcaatatgcc atcaacctca gaggggagta tttaccctga aatggctcac	240
ttcctgagga acaaacttgc tggatctagt gtacggaaac ctgattctgg gttcctttgg	300
gaaggagcat tacgggectg gttatttctc atcctaatag ttctcacca catcatgtgg	360
gtccattag tacaggtatc tccgaatgct ccaactcttc attacattga gtcaattgct	420
catgaccttg ggccccaat tggggctatt ttcctgctat ccatctctg gtctatagta	480
aaagagccaa tgagcagata a	501

<210> 184
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 184

Met Asn Arg Ser Ile Tyr Asp Arg Gln Leu Leu Cys Val Leu Leu Ala
 1 5 10 15

Ser Gln Glu Phe Pro Ala His Glu Gly Arg Gly Asp Glu Glu Arg Pro
 20 25 30

Ile Asp Val Arg Val Val Gln Ala Ala Pro Leu Arg Cys Asp Ser Thr
 35 40 45

Pro Pro Glu Gly Ala Val Gly Asp Ile Cys Lys Lys Glu Asp Ala Gly
 50 55 60

Asn Met Pro Ser Thr Ser Glu Gly Ser Ile Tyr Pro Glu Met Ala His
 65 70 75 80

Phe Leu Arg Asn Lys Leu Ala Gly Ser Ser Val Arg Lys Pro Asp Ser
 85 90 95

Gly Phe Leu Trp Glu Gly Ala Leu Arg Ala Trp Leu Phe Leu Ile Leu
 100 105 110

Ile Val Leu Thr His Ile Met Trp Val Pro Leu Val Gln Val Ser Pro
 115 120 125

Asn Ala Pro Leu Phe His Tyr Ile Glu Ser Ile Ala His Asp Leu Gly
 130 135 140

Pro Pro Ile Gly Ala Ile Phe Leu Leu Ser Ile Ser Trp Ser Ile Val
 145 150 155 160

Lys Glu Pro Met Ser Arg
 165

<210> 185
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Oligonukleotid

<400> 185
ctgagggtgc tgtaggagac

20

<210> 186
<211> 15
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> Oligonukleotid

<400> 186
ggcccgtaat gctcc

15

<210> 187
<211> 3978
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 187
agactagggg cgagtttggg gcaagtaact gtcagtggg ttgcagttgg tctgggctgt 60
ttggctgtga gcgaaatagc tgccccccac ttctcacttg cacaccacgg gatactcctc 120
ctgaggctcc ggatgattca gatggactgt gaaaaacaac aagatggatg atcatatgga 180
gattgcttct aacataaatc tgcataaaaa tttttctgaa acatggctgg aatatttaag 240
gagttttttt tcagtactga ggacctccct gaagtcattc taacattgtc tttgatcagc 300
tccattggag catttttgaa ccggcacttg gaagactttc caattcctgt ccctgtgata 360
ttatttttac ttggatgcag ttttgaagta ttaagcttta catcttcaca ggtccaaaga 420
tacgcaaacg ccatacaatg gatgagtcca gacttatitt ttcgtatatt tacaccagta 480
gttttcttta ctactgcatt tgacatggat acgtacatgc ttcaaaagtt attttggcag 540
atacttttaa ttcaatttc ccgctttttg gtttaattata tcttagttct ttggcatctg 600
gcatctgtaa atcaattact tttgaagcct acccaatggg tattattttc agctatcctt 660
gtgagttcag atcccatgct aaccgcagct gctataagag accttgggct ttctagaagc 720
ctcatcagtt taattaatgg agaaagtctg atgacctctg ttatatcatt aattacattt 780
actagtatta tggattttga ccaaagacta caaagtaaaa gaaaccatac cttagctgaa 840
gagatcgtgg gtggaatttg ttcatatatt atagcaagtt tcttgtttgg aattctaagt 900
tcaaaactga ttcaattttg gatgtcaact gtttttgggt atgatgtcaa tcatataagt 960
ctcatctttt caattctgta tctcatcttt tatatttgtg agttagttgg aatgtcagga 1020
atattttact tggccattgt gggacttctt ttaaattcra caagttttaa agcagcaatt 1080
gaagaaacac ttcttcttga atttctgacc cttcttttaa taagccctgt tttgtctcga 1140
gttggtcatg agttcagttg gcgctggata ttcataatgg tctgtagtga aatgaagggg 1200
atgcctaata taaacatggc ctttctgctt gcctactctg atctttattt tggatctgac 1260

342-10PCT.txt

aaagaaaaat ctcaaataatt atttcatgga	gtgttagtat gcctaataac ccttggtgtc	1320
aatagattta ttttgccagt ggcagttact	atactaggtc ttcgtgatgc cacatcaaca	1380
aaatataaat cggtttggtg cacatttcaa	cactttcaag agctaacca gtctgcagcc	1440
tctgccctta aatttgacaa agatcttgct	aatgctgatt ggaacatgat tgagaaagca	1500
attacacttg aaaaccata catgttgaac	gaagaagaaa caacagaaca tcagaagggtg	1560
aaatgtccac actgtaacaa ggaaatagat	gagatcttta aactgaagc aatggagctg	1620
gccaacaggc gtctcttgtc agcacaata	gcaagctacc agagacaata caggaatgag	1680
attctgtccc agagtgtgt ccagggtgtg	gttggtgcag cagaaagttt tggtgagaag	1740
aagggaaaat gtatgagtct tgatacaata	aagaattatt ctgaaagcca aaaaacagtt	1800
accttgcta gaaaactact acttaattgg	gtgtataata ccagaaagga aaaagagggc	1860
ccatcaaat acttctttt tcgtatatgc	catacaatag tatttactga ggaatttgaa	1920
catgttggat accttgtgat attaatgaat	atatttccct ttataatctc ttggatatcc	1980
cagttaaatg taatctacca cagcgaatta	aaacacacta actactgttt tcttacctt	2040
tatattctag aggactact taagatagca	gcaatgagga aggactttt ttcacatgcc	2100
tggaacatat tcgagttagc aattacatta	attggcatct tacatgtaat acttattgaa	2160
atagacacca ttaagtatat ttttaatgag	actgaagtaa tagtctttat aaaagttggt	2220
caattttttc gtatactacg ctttttcaag	ctcatagcac caaagttgct gcaaataata	2280
gataaaagaa tgagtcacga gaagacctt	tggatggaa tactaaaagg ctatgtccaa	2340
ggcgaagcag acataatgac cataattgat	cagattacaa gttctaaaca gattaaacag	2400
atgttattaa agcaagtgat aaggaatatg	gaacatgcta taaaagagct aggctactta	2460
gagtatgatc acccagaaat tgctgtcact	gtgaaaacaa aggaagaaat taatgttatg	2520
ctcaatatgg ctacagaaat tcttaaggct	tttggcttaa aaggaattat tagtaaaact	2580
gaagggtgctg gaattaataa gttaatcatg	gccaaaaaga aagagggtgct tgattctcaa	2640
tctattatca ggctctctac tgttgaagaa	gttctatctc atattccgtg gctagataaa	2700
aacaaagatt atataaactt cattcaggaa	aaagccaaag ttgtaacatt tgattgtgga	2760
aatgatatat ttgaagaagg tgatgagccc	aaaggaatct atatcattat ttcaggcatg	2820
gtaaagcttg aaaaatcaaa gccagggtta	gggattgatc aaatggtgga gtcaaaggag	2880
aaagattttc cgataattga cacagactat	atgctcagtg gagaaataat aggagagata	2940
aactgcttaa ctaatgaacc tatgaaatat	tctgccacct gcaaaactgt agtggagaca	3000
tgttttatc ccaaaactca cttgtatgat	gcttttgagc aatgctctcc tctcattaaa	3060
caaaaaatgt ggctaaaact tggactcgct	attacagcca gaaaaatcag agaacactta	3120
tcttatgagg attggaacta caatatgcaa	ctaaagctct ctaatattta tgtagtagat	3180
ataccaatga gtacaaaac tgatatattat	gatgaaaac taatctatgt tatectcata	3240
catggagctg tagaagattg tctgttacga	aaaacttata gagcacctt ctttaattcct	3300

342-10PCT.txt

ataacatgcc atcagataca aagtattgaa gatttcacaa aagtagtgat tattcaaact.	3360
ccgattaaca tgaaaacatt cagaaggaat attagaaagt ttgttcctaa acataaaagt	3420
tatcttacac caggattaat aggttcagtt ggaacattgg aagaaggcat tcaagaagaa	3480
agaaatgta aggaggatgg agcacacagt gccgccactg ccaggagtcc ccagccttgc	3540
tccctgctgg ggacaaagtt caactgtaag gagtcccccta gaataaacct aaggaaagtc	3600
aggaaagagt aagactgta agaagaccga agcatgtatt aatgctgtgg ctatgagagg	3660
cctcctgctg cagaaacaca ctccctaca tcaagaagga gtaacttcag gttggatcct	3720
gtgtggatga tcttggtgct aagcagaaaa gaaatttggc cttgaaacc agcagttcaa	3780
catatatact ttttgcaaaa tttccttgat ttaaaatatt tgttatttta aatatacaaa	3840
acattttaga aaatcttaga gtaaatttta gtcttaaagc cagaaaataa gtttatagcc	3900
atctagatat tttgcatatt gctcttacag caataatggt ttggttcact ttatgaaaaa	3960
taaaatgtat taaaarat	3978

<210> 188
 <211> 1129
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 188

Met Ala Gly Ile Phe Lys Glu Phe Phe Phe Ser Thr Glu Asp Leu Pro
 1 5 10 15

Glu Val Ile Leu Thr Leu Ser Leu Ile Ser Ser Ile Gly Ala Phe Leu
 20 25 30

Asn Arg His Leu Glu Asp Phe Pro Ile Pro Val Pro Val Ile Leu Phe
 35 40 45

Leu Leu Gly Cys Ser Phe Glu Val Leu Ser Phe Thr Ser Ser Gln Val
 50 55 60

Gln Arg Tyr Ala Asn Ala Ile Gln Trp Met Ser Pro Asp Leu Phe Phe
 65 70 75 80

Arg Ile Phe Thr Pro Val Val Phe Phe Thr Thr Ala Phe Asp Met Asp
 85 90 95

Thr Tyr Met Leu Gln Lys Leu Phe Trp Gln Ile Leu Leu Ile Ser Ile
 100 105 110

Pro Gly Phe Leu Val Asn Tyr Ile Leu Val Leu Trp His Leu Ala Ser
 115 120 125

Val Asn Gln Leu Leu Leu Lys Pro Thr Gln Trp Leu Leu Phe Ser Ala
 130 135 140

147/223

342-10PCT.txt

Ile Leu Val Ser Ser Asp Pro Met Leu Thr Ala Ala Ala Ile Arg Asp
 145 150 155 160

Leu Gly Leu Ser Arg Ser Leu Ile Ser Leu Ile Asn Gly Glu Ser Leu
 165 170 175

Met Thr Ser Val Ile Ser Leu Ile Thr Phe Thr Ser Ile Met Asp Phe
 180 185 190

Asp Gln Arg Leu Gln Ser Lys Arg Asn His Thr Leu Ala Glu Glu Ile
 195 200 205

Val Gly Gly Ile Cys Ser Tyr Ile Ile Ala Ser Phe Leu Phe Gly Ile
 210 215 220

Leu Ser Ser Lys Leu Ile Gln Phe Trp Met Ser Thr Val Phe Gly Asp
 225 230 235 240

Asp Val Asn His Ile Ser Leu Ile Phe Ser Ile Leu Tyr Leu Ile Phe
 245 250 255

Tyr Ile Cys Glu Leu Val Gly Met Ser Gly Ile Phe Thr Leu Ala Ile
 260 265 270

Val Gly Leu Leu Leu Asn Ser Thr Ser Phe Lys Ala Ala Ile Glu Glu
 275 280 285

Thr Leu Leu Leu Glu Phe Leu Thr Leu Leu Leu Ile Ser Pro Val Leu
 290 295 300

Ser Arg Val Gly His Glu Phe Ser Trp Arg Trp Ile Phe Ile Met Val
 305 310 315 320

Cys Ser Glu Met Lys Gly Met Pro Asn Ile Asn Met Ala Leu Leu Leu
 325 330 335

Ala Tyr Ser Asp Leu Tyr Phe Gly Ser Asp Lys Glu Lys Ser Gln Ile
 340 345 350

Leu Phe His Gly Val Leu Val Cys Leu Ile Thr Leu Val Val Asn Arg
 355 360 365

Phe Ile Leu Pro Val Ala Val Thr Ile Leu Gly Leu Arg Asp Ala Thr
 370 375 380

Ser Thr Lys Tyr Lys Ser Val Cys Cys Thr Phe Gln His Phe Gln Glu
 385 390 395 400

Leu Thr Lys Ser Ala Ala Ser Ala Leu Lys Phe Asp Lys Asp Leu Ala
 405 410 415

342-10PCT.txt

Asn Ala Asp Trp Asn Met Ile Glu Lys Ala Ile Thr Leu Glu Asn Pro
 420 425 430

Tyr Met Leu Asn Glu Glu Glu Thr Thr Glu His Gln Lys Val Lys Cys
 435 440 445

Pro His Cys Asn Lys Glu Ile Asp Glu Ile Phe Asn Thr Glu Ala Met
 450 455 460

Glu Leu Ala Asn Arg Arg Leu Leu Ser Ala Gln Ile Ala Ser Tyr Gln
 465 470 475 480

Arg Gln Tyr Arg Asn Glu Ile Leu Ser Gln Ser Ala Val Gln Val Leu
 485 490 495

Val Gly Ala Ala Glu Ser Phe Gly Glu Lys Lys Gly Lys Cys Met Ser
 500 505 510

Leu Asp Thr Ile Lys Asn Tyr Ser Glu Ser Gln Lys Thr Val Thr Phe
 515 520 525

Ala Arg Lys Leu Leu Leu Asn Trp Val Tyr Asn Thr Arg Lys Glu Lys
 530 535 540

Glu Gly Pro Ser Lys Tyr Phe Phe Phe Arg Ile Cys His Thr Ile Val
 545 550 555 560

Phe Thr Glu Glu Phe Glu His Val Gly Tyr Leu Val Ile Leu Met Asn
 565 570 575

Ile Phe Pro Phe Ile Ile Ser Trp Ile Ser Gln Leu Asn Val Ile Tyr
 580 585 590

His Ser Glu Leu Lys His Thr Asn Tyr Cys Phe Leu Thr Leu Tyr Ile
 595 600 605

Leu Glu Ala Leu Leu Lys Ile Ala Ala Met Arg Lys Asp Phe Phe Ser
 610 615 620

His Ala Trp Asn Ile Phe Glu Leu Ala Ile Thr Leu Ile Gly Ile Leu
 625 630 635 640

His Val Ile Leu Ile Glu Ile Asp Thr Ile Lys Tyr Ile Phe Asn Glu
 645 650 655

Thr Glu Val Ile Val Phe Ile Lys Val Val Gln Phe Phe Arg Ile Leu
 660 665 670

Arg Ile Phe Lys Leu Ile Ala Pro Lys Leu Leu Gln Ile Ile Asp Lys
 675 680 685

342-10PCT.txt

Arg Met Ser His Gln Lys Thr Phe Trp Tyr Gly Ile Leu Lys Gly Tyr
690 695 700

Val Gln Gly Glu Ala Asp Ile Met Thr Ile Ile Asp Gln Ile Thr Ser
705 710 715 720

Ser Lys Gln Ile Lys Gln Met Leu Leu Lys Gln Val Ile Arg Asn Met
725 730 735

Glu His Ala Ile Lys Glu Leu Gly Tyr Leu Glu Tyr Asp His Pro Glu
740 745 750

Ile Ala Val Thr Val Lys Thr Lys Glu Glu Ile Asn Val Met Leu Asn
755 760 765

Met Ala Thr Glu Ile Leu Lys Ala Phe Gly Leu Lys Gly Ile Ile Ser
770 775 780

Lys Thr Glu Gly Ala Gly Ile Asn Lys Leu Ile Met Ala Lys Lys Lys
785 790 795 800

Glu Val Leu Asp Ser Gln Ser Ile Ile Arg Pro Leu Thr Val Glu Glu
805 810 815

Val Leu Tyr His Ile Pro Trp Leu Asp Lys Asn Lys Asp Tyr Ile Asn
820 825 830

Phe Ile Gln Glu Lys Ala Lys Val Val Thr Phe Asp Cys Gly Asn Asp
835 840 845

Ile Phe Glu Glu Gly Asp Glu Pro Lys Gly Ile Tyr Ile Ile Ile Ser
850 855 860

Gly Met Val Lys Leu Glu Lys Ser Lys Pro Gly Leu Gly Ile Asp Gln
865 870 875 880

Met Val Glu Ser Lys Glu Lys Asp Phe Pro Ile Ile Asp Thr Asp Tyr
885 890 895

Met Leu Ser Gly Glu Ile Ile Gly Glu Ile Asn Cys Leu Thr Asn Glu
900 905 910

Pro Met Lys Tyr Ser Ala Thr Cys Lys Thr Val Val Glu Thr Cys Phe
915 920 925

Ile Pro Lys Thr His Leu Tyr Asp Ala Phe Glu Gln Cys Ser Pro Leu
930 935 940

Ile Lys Gln Lys Met Trp Leu Lys Leu Gly Leu Ala Ile Thr Ala Arg
945 950 955 960

342-10PCT.txt

Lys Ile Arg Glu His Leu Ser Tyr Glu Asp Trp Asn Tyr Asn Met Gln
 965 970 975

Leu Lys Leu Ser Asn Ile Tyr Val Val Asp Ile Pro Met Ser Thr Lys
 980 985 990

Thr Asp Ile Tyr Asp Glu Asn Leu Ile Tyr Val Ile Leu Ile His Gly
 995 1000 1005

Ala Val Glu Asp Cys Leu Leu Arg Lys Thr Tyr Arg Ala Pro Phe
 1010 1015 1020

Leu Ile Pro Ile Thr Cys His Gln Ile Gln Ser Ile Glu Asp Phe
 1025 1030 1035

Thr Lys Val Val Ile Ile Gln Thr Pro Ile Asn Met Lys Thr Phe
 1040 1045 1050

Arg Arg Asn Ile Arg Lys Phe Val Pro Lys His Lys Ser Tyr Leu
 1055 1060 1065

Thr Pro Gly Leu Ile Gly Ser Val Gly Thr Leu Glu Glu Gly Ile
 1070 1075 1080

Gln Glu Glu Arg Asn Val Lys Glu Asp Gly Ala His Ser Ala Ala
 1085 1090 1095

Thr Ala Arg Ser Pro Gln Pro Cys Ser Leu Leu Gly Thr Lys Phe
 1100 1105 1110

Asn Cys Lys Glu Ser Pro Arg Ile Asn Leu Arg Lys Val Arg Lys
 1115 1120 1125

Glu

<210> 189
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 189
 ttggaaccgg cacttgg

17

<210> 190
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

342-10PCT.txt

<400> 190
tcaaatgcag tagtaaagaa aac

23

<210> 191
<211> 2898
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 191
atgtgggtgc ggtgtgact cctggttgca cgcgactgtg gctgtgctga gcgcgtgtgc 60
ccgtctgtgg tgcgtgaccg cgtgtgtgtt gtgggggagg ggaaaattca tacaaaagaa 120
aaaaatatag cacatctctt ggaaatgaaa tacttcaagt ttaatatctc tcttgctaata 180
gcagaattta tcagccaaga cagctggctg gcctgggtgg ggtttgtaa agttgtcaag 240
tataaggcct actgtaagag ataccaagtg acttttagaa gacagtgtga gggtaaaact 300
gattactatg cttggaaaca cttagtggta caggataaaa ataagtctaa cacacacaaa 360
tacagaatga ttatttgtgt gataaataca gataccattt gtgagatggc ttatgcccat 420
atagaatggg acatgatagt ctgtgcagct tatgcacacg aacttccaaa atacggtgta 480
aaggttggcc tgacaatatga tgctgcagca tgttgactct gcctgctgct ggcattgcagg 540
cttctcagta ggtttggcat ggacaagatc tataaaggcc aagtggagggt aaccagagat 600
gaataacaacg tgggaagcac tgatggtcag ccagggtgct ttacctgctg tttggatgca 660
ggccttgcca gaaccaccac tgacaataaa gtttttgggg ctctgagagt gctgtggatg 720
gaggtttctc tatccctcac agtgcctaac gattccctga gtaaaggga gacctgcccc 780
aggaaggagc agctgcctgc aagagggagc ctgagccgtg gagtccctggg agcctttgag 840
gtgggcagcc agggcggtga ggagcagca agcccaaacg gtcaatacgg gccagctgg 900
ggcctggcgg cggagggcac ggagggagct agggcacagg caccaaagcg ggatttgctc 960
tatagcagga ctgactctca cagagactgt tctcctgtct gtcacaacat gtccctgagg 1020
ggtcaccttg tcccaagaa gccctcaag gagaaagcagg gacagcagaa actggacagc 1080
aagttttatg agagctgggc cacagccttg ctacagcta tattcccggg gcttggcatc 1140
ttggtgcttg ttgaatcttt gctgatgaat gacccaatgc gtgaatgcat cctcagcacc 1200
tctggcttct cagggcctcg cgccaggctc ctgggggtcc tggccctggg cgggcttctc 1260
ctccatcttg gtgcacctgt tattgtaatg gcgtggattg tccttgcttt gctattcaca 1320
cggagcagga ccagggtga tctgcagac gtgctgcccc ctggtgcatt tgagaagact 1380
cgcatgcatg cactgcccc gcctcttggg ttgactttag atgacggtga agtgatcacc 1440
acaagattgc tctatgatgc ttctgtgcaa aaagtcgtgg tccggatata tgaatcctcc 1500
tctgcctcc acaatgggct gctatccggg aacggctgtg aggtccatta ccgcagggcg 1560
aggctcttcc aggacgtca gatgcctgct cagagcccag cttatcgggg ggatctgcga 1620
gctcctgtca acgccctgag aattcagaac cggagtcagc tcagcccagg tggaaagatc 1680
aagtggcggc agcacaggca gctggaagggt acccacagaa agaaatcgag cactatgttc 1740

342-10PCT.txt

```

agaaagatcc actccatctt taactccagc ccacagagaa agacggcggc cgagagcccc 1800
ttctacgaag gagccagccc cgcagtgaag ctgattcgaa gcagttccat gtatgtggtc 1860
ggggaccacg gggagaaatt cagcgagtcc ttaaagaagt aaaaagcac cagtagcatg 1920
gacaccagcc tgtactacct gcggcaggag gaggaccggg cgtggatgta ttcgcgcacc 1980
caggactgcc tgcagtacct gcaggagctg ctggccttgc gaaaaaata tctcagcagc 2040
ttcagtgatc tgaagcccca cgcacccag gggatttcct caacctctc caaatcctcc 2100
aagggaggga aaaagactcc tgtccggtct actcccaaag aaataaagaa agcaacccca 2160
aagaaatact cgcagttcag tgctgatgtg gccgaggcca ttgccttctt tgactccatc 2220
attgcagagc tggatacaga gagacgaccc cgggctgctg aggccagcct gccaaatgaa 2280
gatgtggact ttgacgtggc caccagctcc agggagcaca gcttgcatte taactggatc 2340
ctgcgggcac cgcgcagaca ctccgaggat atcgtgccc acactgtgca tactgtagac 2400
ggccagtttc gaaggagcac cgagcacagg accgtgggca ctcagaggag actcgagagg 2460
caccatattt atttgcccaa ggctgtggaa ggggccttca acacctggaa atttaagccc 2520
aaagcctgca aaaaagacct ggggagctcc agacagatcc ttttcaactt ctcaggagaa 2580
gatatggagt gggatgcaga gctctttgcg ttggagcccc agttgtctcc tggggaggac 2640
tactatgaga cagagaaccc caaaggacag tggctgcttc gagaaagact ttgggagcgg 2700
acgactgggt ccctgagaag ctgtccgctt tcagcgcagc atgaggtatt tggtagagtt 2760
gaaaatgcca attgtaacac agtcaaccca ctcagcacac tgcctgctgg tgccgtgcca 2820
gtgccaaaca gacctgtggc ttcccagggg acaggcttca ggacactctc agagcttgag 2880
tttctctgcg tgggctga 2898

```

<210> 192
 <211> 965
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 192

Met Trp Val Arg Cys Ala Leu Leu Val Ala Arg Asp Cys Gly Cys Ala
 1 5 10 15

Glu Arg Val Cys Pro Ser Val Val Arg Asp Arg Val Cys Val Val Gly
 20 25 30

Ala Gly Lys Ile His Thr Lys Glu Lys Asn Ile Ala His Leu Leu Glu
 35 40 45

Met Lys Tyr Phe Lys Phe Asn Ile Ser Leu Ala Asn Ala Glu Phe Ile
 50 55 60

Ser Gln Asp Ser Trp Leu Ala Trp Val Gly Phe Val Lys Val Val Lys
 65 70 75 80

342-10PCL.txt

Tyr	Lys	Ala	Tyr	Cys	Lys	Arg	Tyr	Gln	Val	Thr	Phe	Arg	Arg	Gln	Cys
				85					90					95	
Glu	Gly	Lys	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Trp	Lys	His	Leu	Val	Val	Gln	Asp
			100					105					110		
Lys	Asn	Lys	Ser	Asn	Thr	His	Lys	Tyr	Arg	Met	Ile	Ile	Cys	Val	Ile
		115					120					125			
Asn	Thr	Asp	Thr	Ile	Cys	Glu	Met	Ala	Tyr	Ala	His	Ile	Glu	Trp	Asp
		130				135					140				
Met	Ile	Val	Cys	Ala	Ala	Tyr	Ala	His	Glu	Leu	Pro	Lys	Tyr	Gly	Val
145					150					155					160
Lys	Val	Gly	Leu	Thr	Asn	Asp	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Leu	Leu
				165					170					175	
Leu	Ala	Cys	Arg	Leu	Leu	Ser	Arg	Phe	Gly	Met	Asp	Lys	Ile	Tyr	Lys
			180					185					190		
Gly	Gln	Val	Glu	Val	Thr	Arg	Asp	Glu	Tyr	Asn	Val	Gly	Ser	Thr	Asp
		195					200					205			
Gly	Gln	Pro	Gly	Ala	Phe	Thr	Cys	Cys	Leu	Asp	Ala	Gly	Leu	Ala	Arg
		210				215					220				
Thr	Thr	Thr	Asp	Asn	Lys	Val	Phe	Gly	Ala	Leu	Arg	Val	Leu	Trp	Met
225					230					235					240
Glu	Val	Ser	Leu	Ser	Leu	Thr	Val	Pro	Asn	Asp	Ser	Leu	Ser	Lys	Gly
				245					250					255	
Lys	Pro	Gly	Pro	Arg	Lys	Glu	Gln	Leu	Pro	Ala	Arg	Gly	Ser	Leu	Ser
			260					265					270		
Arg	Gly	Val	Leu	Gly	Ala	Phe	Glu	Val	Gly	Ser	Gln	Gly	Val	Glu	Ala
		275					280					285			
Ala	Ala	Ser	Pro	Asn	Gly	Gln	Tyr	Gly	Pro	Ser	Trp	Gly	Leu	Ala	Ala
		290				295					300				
Glu	Gly	Thr	Glu	Gly	Ala	Arg	Pro	Gln	Ala	Pro	Lys	Arg	Asp	Leu	Ser
305					310					315					320
Tyr	Ser	Arg	Thr	Asp	Ser	His	Arg	Asp	Cys	Ser	Pro	Val	Cys	His	Asn
				325					330					335	
Met	Ser	Leu	Arg	Gly	His	Leu	Val	Pro	Lys	Lys	Pro	Ser	Lys	Glu	Lys
			340					345					350		

342-10PCT.txt

Gln Gly Gln Gln Lys Leu Asp Ser Lys Phe Tyr Glu Ser Trp Ala Thr
 355 360 365

Ala Leu Leu Thr Ala Ile Phe Pro Val Leu Gly Ile Leu Val Leu Val
 370 375 380

Glu Ser Leu Leu Met Asn Asp Pro Met Arg Glu Cys Ile Leu Ser Thr
 385 390 395 400

Ser Gly Phe Ser Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu Gly Val Leu Ala Leu
 405 410 415

Gly Gly Leu Pro Leu His Leu Gly Ala Pro Val Ile Val Met Ala Trp
 420 425 430

Ile Val Leu Ala Leu Leu Phe Thr Arg Ser Arg Thr Arg Ala Asp Pro
 435 440 445

Ala Asp Val Leu Pro Pro Gly Ala Phe Glu Lys Thr Arg Met His Ala
 450 455 460

Leu Pro Pro Pro Leu Gly Leu Thr Leu Asp Asp Gly Glu Val Ile Thr
 465 470 475 480

Thr Arg Leu Leu Thr Asp Ala Ser Val Gln Lys Val Val Val Arg Ile
 485 490 495

Ser Glu Ser Ser Ser Cys Leu His Asn Gly Leu Leu Ser Gly Asn Gly
 500 505 510

Cys Glu Val His Tyr Arg Arg Ala Arg Leu Phe Gln Asp Ala Gln Met
 515 520 525

Pro Ala Gln Ser Pro Ala Tyr Arg Gly Asp Leu Arg Ala Pro Val Asn
 530 535 540

Ala Leu Arg Ile Gln Asn Arg Ser Gln Leu Ser Pro Gly Gly Lys Ile
 545 550 555 560

Lys Trp Arg Gln His Arg Gln Leu Glu Gly Thr His Arg Lys Lys Ser
 565 570 575

Ser Thr Met Phe Arg Lys Ile His Ser Ile Phe Asn Ser Ser Pro Gln
 580 585 590

Arg Lys Thr Ala Ala Glu Ser Pro Phe Tyr Glu Gly Ala Ser Pro Ala
 595 600 605

Val Lys Leu Ile Arg Ser Ser Ser Met Tyr Val Val Gly Asp His Gly
 610 615 620

342-10PCT.txt

Glu Lys Phe Ser Glu Ser Leu Lys Lys Tyr Lys Ser Thr Ser Ser Met
 625 630 635 640

Asp Thr Ser Leu Tyr Tyr Leu Arg Gln Glu Glu Asp Arg Ala Trp Met
 645 650 655

Tyr Ser Arg Thr Gln Asp Cys Leu Gln Tyr Leu Gln Glu Leu Leu Ala
 660 665 670

Leu Arg Lys Lys Tyr Leu Ser Ser Phe Ser Asp Leu Lys Pro His Arg
 675 680 685

Thr Gln Gly Ile Ser Ser Thr Ser Ser Lys Ser Ser Lys Gly Gly Lys
 690 695 700

Lys Thr Pro Val Arg Ser Thr Pro Lys Glu Ile Lys Lys Ala Thr Pro
 705 710 715 720

Lys Lys Tyr Ser Gln Phe Ser Ala Asp Val Ala Glu Ala Ile Ala Phe
 725 730 735

Phe Asp Ser Ile Ile Ala Glu Leu Asp Thr Glu Arg Arg Pro Arg Ala
 740 745 750

Ala Glu Ala Ser Leu Pro Asn Glu Asp Val Asp Phe Asp Val Ala Thr
 755 760 765

Ser Ser Arg Glu His Ser Leu His Ser Asn Trp Ile Leu Arg Ala Pro
 770 775 780

Arg Arg His Ser Glu Asp Ile Ala Ala His Thr Val His Thr Val Asp
 785 790 795 800

Gly Gln Phe Arg Arg Ser Thr Glu His Arg Thr Val Gly Thr Gln Arg
 805 810 815

Arg Leu Glu Arg His Pro Ile Tyr Leu Pro Lys Ala Val Glu Gly Ala
 820 825 830

Phe Asn Thr Trp Lys Phe Lys Pro Lys Ala Cys Lys Lys Asp Leu Gly
 835 840 845

Ser Ser Arg Gln Ile Leu Phe Asn Phe Ser Gly Glu Asp Met Glu Trp
 850 855 860

Asp Ala Glu Leu Phe Ala Leu Glu Pro Gln Leu Ser Pro Gly Glu Asp
 865 870 875 880

Tyr Tyr Glu Thr Glu Asn Pro Lys Gly Gln Trp Leu Leu Arg Glu Arg
 885 890 895

342-10PCT.txt

Leu Trp Glu Arg Thr Thr Gly Ser Leu Arg Ser Cys Pro Leu Ser Ala
 900 905 910

Gln His Glu Val Phe Gly Arg Val Glu Asn Ala Asn Cys Asn Thr Val
 915 920 925

Asn Pro Leu Ser Thr Leu Pro Ala Gly Ala Val Pro Val Pro Asn Arg
 930 935 940

Pro Val Ala Ser Gln Gly Thr Gly Leu Arg Thr Leu Ser Glu Leu Glu
 945 950 955 960

Phe Leu Cys Val Gly
 965

<210> 193
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 193
 cgagaggcac cccatttatt tg

22

<210> 194
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 194
 ttctctgtct catagtagtc ctcccc

26

<210> 195
 <211> 1363
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 195
 aacaggcccc atgctgtctt ggacggctgt gctgctcttt ggtaagtcaa cgagcatggg 60
 catccccctt tggagcacta aggaccttcc ctgtgttggg aaaactgtct ggctgtacct 120
 ccaagccttg ccaaaccctg tgtttgaagg agatgccctg actctgcat gtcagggatg 180
 gaagaatata ccaactgtct aggtgaagtt ctacagagat ggaaaattcc ttcatttctc 240
 taaggaaaac cagactctgt ccatgggagc agcaacagt cagagccgtg gccagtacag 300
 ctgctctggg caggtgatgt atattccaca gacattcaca caaacttcag agactgccat 360
 ggttcaagtc caagagctgt ttccacctcc tgtgtgagt gccatcccc ctcttgagcc 420
 ccgagagggg agcctgggtg ccctgagatg tcagacaaag ctgcaccccc tgaggtcagc 480
 cttgaggctc cttttctcct tccacaagga cggccacacc ttgcaggaca ggggccctca 540

342-10PCT.txt

```

cccagaactc tgcattccgg gagccaagga gggagactct gggctttact ggtgtgaggt 600
ggccccctgag ggtggccagg tccagaagca gagccccag ctggagggtca gattgcaggc 660
tcctgratcc cgtcctgtgc tcaactctgca ccacgggcct gctgaccctg ctgtggggga 720
catggtgcag ctctctgtgt aggcacagag gggctccctt ccgatcctgt attccttcta 780
ccttgatgag aagattgttg ggaaccactc agctccctgt ggtggaacca cctccctcct 840
cttcccagtg aagtcagaac aggatgctgg gaactactcc tgcgaggctg agaacagtgt 900
ctccagagag aggagtgagc ccaagaagct gtctctgaag ggttctcaag tcttgttcac 960
tcccgccagc aactggctgg ttccttggct tcctgcgagc ctgcttggcc tgatggttat 1020
tgctgctgca ctcttggttt atgtgagatc ctggagaaaa gctgggcccc ttccatccca 1080
gataaccacc acagctccag gtggagagca gtgccacta tatgccaacg tgcattacca 1140
gaaagggaaa gatgaagggt ttgtctactc tgtggtgcat agaacctcaa agaggagtga 1200
agccagggtct gctgagttca ccgtggggag aaagcacaaa gcttcacca aattccaccc 1260
caccctggat ctccacacca agcggtctag ggttaatggt cgagttcagg aagcttatgt 1320
ggccttggtc aacacctgct ccttcacccc cagcctgaag tga 1363

```

<210> 196
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196

Met Leu Leu Trp Thr Ala Val Leu Leu Phe Gly Lys Ser Thr Ser Met
 1 5 10 15

Gly Ile Pro Ser Trp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Cys Val Gly Lys Thr
 20 25 30

Val Trp Leu Tyr Leu Gln Ala Trp Pro Asn Pro Val Phe Glu Gly Asp
 35 40 45

Ala Leu Thr Leu Arg Cys Gln Gly Trp Lys Asn Thr Pro Leu Ser Gln
 50 55 60

Val Lys Phe Tyr Arg Asp Gly Lys Phe Leu His Phe Ser Lys Glu Asn
 65 70 75 80

Gln Thr Leu Ser Met Gly Ala Ala Thr Val Gln Ser Arg Gly Gln Tyr
 85 90 95

Ser Cys Ser Gly Gln Val Met Tyr Ile Pro Gln Thr Phe Thr Gln Thr
 100 105 110

Ser Glu Thr Ala Met Val Gln Val Gln Glu Leu Phe Pro Pro Pro Val
 115 120 125

342-10PCT.txt

Leu Ser Ala Ile Pro Ser Pro Glu Pro Arg Glu Gly Ser Leu Val Thr
 130 135 140

Leu Arg Cys Gln Thr Lys Leu His Pro Leu Arg Ser Ala Leu Arg Leu
 145 150 155 160

Leu Phe Ser Phe His Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Asp Arg Gly Pro
 165 170 175

His Pro Glu Leu Cys Ile Pro Gly Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Leu
 180 185 190

Tyr Trp Cys Glu Val Ala Pro Glu Gly Gly Gln Val Gln Lys Gln Ser
 195 200 205

Pro Gln Leu Glu Val Arg Val Gln Ala Pro Val Ser Arg Pro Val Leu
 210 215 220

Thr Leu His His Gly Pro Ala Asp Pro Ala Val Gly Asp Met Val Gln
 225 230 235 240

Leu Leu Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Ser Phe
 245 250 255

Tyr Leu Asp Glu Lys Ile Val Gly Asn His Ser Ala Pro Cys Gly Gly
 260 265 270

Thr Thr Ser Leu Leu Phe Pro Val Lys Ser Glu Gln Asp Ala Gly Asn
 275 280 285

Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ser Val Ser Arg Glu Arg Ser Glu Pro
 290 295 300

Lys Lys Leu Ser Leu Lys Gly Ser Gln Val Leu Phe Thr Pro Ala Ser
 305 310 315 320

Asn Trp Leu Val Pro Trp Leu Pro Ala Ser Leu Leu Gly Leu Met Val
 325 330 335

Ile Ala Ala Ala Leu Leu Val Tyr Val Arg Ser Trp Arg Lys Ala Gly
 340 345 350

Pro Leu Pro Ser Gln Ile Pro Pro Thr Ala Pro Gly Gly Glu Gln Cys
 355 360 365

Pro Leu Tyr Ala Asn Val His His Gln Lys Gly Lys Asp Glu Gly Val
 370 375 380

Val Tyr Ser Val Val His Arg Thr Ser Lys Arg Ser Glu Ala Arg Ser
 385 390 395 400

Ala Glu Phe Thr Val Gly Arg Lys His Lys Ala Ser Pro Lys Phe His
 405 410 415

Pro Thr Leu Asp Leu His Thr Lys Arg Leu Arg Val Asn Gly Arg Val
 420 425 430

Gln Glu Ala Tyr Val Ala Leu Val Asn Thr Cys Ser Leu Thr Pro Ser
 435 440 445

Leu Lys
 450

<210> 197
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 197
 gtcagggatg gaagaatac 19

<210> 198
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 198
 acaggaggtg gaaacagc 18

<210> 199
 <211> 534
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 199
 acaattgtgt cttcttccag atgtcatcgc tataaggagt ggggctttca tcacctcctt 60
 gacgtaggat gtgtacatgg ctctccaggt cagagttgct ccaagcaagg ttgttttgca 120
 gaagtttctt ctatgtgtca ttcttttcta cactgtgtac tatgtgtccc tgagcatggg 180
 ctgcgtgatg ttgaggtgc atgagttgaa tgccttggt ccatttgatt tcaaaacaaa 240
 tccctcatgg ctcaacataa actataaagt tcttttagtt tcaacagagg tcacctactt 300
 tgtttggtga ttgttttttg ttccagttgt ggaagaatgg gtttgggatt atgctatttc 360
 agtcactatt cttcatgttg ccatcacttc aactgttatg ttggaattcc cttgacatc 420
 acattgggtg gctgctttag gtatatcaaa attgcttgtt tagattctct aatgcacaga 480
 aataatgtta aatagaataa ctgtggaaat atattttatt ttctcataga tttt 534

<210> 200
 <211> 128
 <212> PRT

342-10PCT.txt

<213> Homo sapiens

<400> 200

Met Ala Leu Gln Val Arg Val Ala Pro Ser Lys Val Val Leu Gln Lys
1 5 10 15

Phe Leu Leu Cys Val Ile Leu Phe Tyr Thr Val Tyr Tyr Val Ser Leu
20 25 30

Ser Met Gly Cys Val Met Phe Glu Val His Glu Leu Asn Val Leu Ala
35 40 45

Pro Phe Asp Phe Lys Thr Asn Pro Ser Trp Leu Asn Ile Asn Tyr Lys
50 55 60

Val Leu Leu Val Ser Thr Glu Val Thr Tyr Phe Val Cys Gly Leu Phe
65 70 75 80

Phe Val Pro Val Val Glu Glu Trp Val Trp Asp Tyr Ala Ile Ser Val
85 90 95

Thr Ile Leu His Val Ala Ile Thr Ser Thr Val Met Leu Glu Phe Pro
100 105 110

Leu Thr Ser His Trp Trp Ala Ala Leu Gly Ile Ser Lys Leu Leu Val
115 120 125

<210> 201

<211> 20

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 201

tcaaacaatca cgcagcccat

20

<210> 202

<211> 22

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 202

tggggctttc atcacctcct tg

22

<210> 203

<211> 615

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

ggggatgtga tgtcaggctt gattgtgggc atattattgg tgccccagtc cattgcttat

60

342-10PCT.txt

tccctgctgg ctggccaaga acctgtctat ggtctgtaca catctttttt tgccagcatc	120
atctattttc tcttgggtac ctcccgtcac atctctgtgg gcatttttgg agtactgtgc	180
cttatgattg gtgagacagt tgaccgagaa ctacagaaag ctggctatga caatgcccat	240
agtgtctcctt ccttaggaat ggtttcaaat gggagcacat tattaaatca tacatcagac	300
aggatatgtg acaaaagttg ctatgcaatt atggttggca gcactgtaac ctttatagct	360
ggagtttatc agtgattgtt ttgttaatgt ggaagcaaca ttttctatga ttaatctgct	420
gttacctgtt ttgactgagc tactacaaaa agaaaaatca ctgaattgct atgggtttct	480
gaaatatcca aaaaattaac ctgaagcagg gggaaaaatg acatcacacc attagcaggt	540
attgtgtgaa acttctaaaa atgaaactga catttatctg acttattagg aataaatact	600
ctctaatagaa ctctc	615

<210> 204

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Met Ser Gly Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Pro Gln Ser Ile Ala
 1 5 10 15

Tyr Ser Leu Leu Ala Gly Gln Glu Pro Val Tyr Gly Leu Tyr Thr Ser
 20 25 30

Phe Phe Ala Ser Ile Ile Tyr Phe Leu Leu Gly Thr Ser Arg His Ile
 35 40 45

Ser Val Gly Ile Phe Gly Val Leu Cys Leu Met Ile Gly Glu Thr Val
 50 55 60

Asp Arg Glu Leu Gln Lys Ala Gly Tyr Asp Asn Ala His Ser Ala Pro
 65 70 75 80

Ser Leu Gly Met Val Ser Asn Gly Ser Thr Leu Leu Asn His Thr Ser
 85 90 95

Asp Arg Ile Cys Asp Lys Ser Cys Tyr Ala Ile Met Val Gly Ser Thr
 100 105 110

Val Thr Phe Ile Ala Gly Val Tyr Gln
 115 120

<210> 205

<211> 20

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

342-10PCT.txt

<400> 205
taaatacatat atcagacagg 20

<210> 206
<211> 20
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 206
aaaacaggta acagcagatt 20

<210> 207
<211> 513
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 207
atggcgggcg cgcgtctcgc gagaattcgg cccgtcgggc tccaagcccg gcgcctggcg 60
tcggagggaa agactcgagc cgaaagcccc atctctgacc ctagcaactc atacccttct 120
ggcttccctt tagcaaagcg cctggacgtc atccctctt cagatacccc aggcctcgtc 180
ctggccactg gcttgactat tgcaggagag cctgataaga tgggacacgg ctccaccttg 240
cattcagcaa gtcgttatcc tgcaactacg atgcaccagg aagaggatgt ggtgaggcca 300
gcttttccat atgcagttag gcatcgaagg gaagatctgc tgtacctaag tgggggtggc 360
atttcatttt tagggaccgt ctttggttaa ataatttggg acctcataaa gcctccagcc 420
attcctgatac aggacatagc ttacaacagc agcctggtgc ccataacctg gacagcctgg 480
agtgaagtca cactcccaga cttgatgttc taa 513

<210> 208
<211> 170
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

Met Ala Ala Ala Ala Leu Ala Arg Ile Arg Pro Val Gly Leu Gln Ala
1 5 10 15

Arg Arg Leu Ala Ser Glu Gly Lys Thr Arg Ala Glu Ser Pro Ile Ser
20 25 30

Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Pro Ser Gly Phe Pro Leu Ala Lys Arg Leu
35 40 45

Asp Val Ile Pro Ser Ser Asp Thr Pro Gly Leu Val Leu Ala Thr Gly
50 55 60

Leu Thr Ile Ala Gly Glu Pro Asp Lys Met Gly His Gly Ser Thr Leu
65 70 75 80

163/223

342-10PCT.txt

His Ser Ala Ser Arg Tyr Pro Ala Thr Thr Met His Gln Glu Glu Asp
 85 90 95

Val Val Arg Pro Ala Phe Pro Tyr Ala Val Arg His Arg Arg Glu Asp
 100 105 110

Leu Leu Tyr Leu Ser Gly Val Gly Ile Ser Phe Leu Gly Thr Val Phe
 115 120 125

Val Lys Ile Ile Trp Asp Leu Ile Lys Pro Pro Ala Ile Pro Asp Gln
 130 135 140

Asp Ile Ala Tyr Asn Ser Ser Leu Val Pro Ile Thr Trp Thr Ala Trp
 145 150 155 160

Ser Glu Val Thr Leu Pro Asp Leu Met Phe
 165 170

<210> 209
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 209
 tgagccctag atatacttgg 20

<210> 210
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 210
 cagtcagcct ccatttct 18

<210> 211
 <211> 508
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 211
 tgagccctag atatacttgg cttgcattta ggggccatga tgttttagaga tgaataatgc 60
 cttacatgct ggagtcaccc tcagtttgtc aaagtgttca cactgtgaga ggctcacaga 120
 aatggaggct gactgaagga agagcagatt cacatctttc atcccttctt tatgtctatg 180
 cttctaattt ttgttcccat gttttcttgc cctcctctt cttagcattt attttgtctg 240
 tttctctttc cctcttctg gctccctctc catctctcct gagcacagaa atgcggctac 300
 tgtatttaat ccacagtggc cccctctggc cccctctttg tgtctcctga gcacaggccc 360
 tggccccctc tccatctctc ctgacctcct gatccgccca cctcggccag ttattgctgt 420

164/223

342-10PCT.txt

tttataagga aaatgttttc tagtaccaca cttgtctccc tggaagggat agaagaagga 480

gggaaggaag tagggaggca gggaagag 508

<210> 212

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Met Pro Tyr Met Leu Glu Ser Pro Ser Val Cys Gln Ser Val His Thr
1 5 10 15

Val Arg Gly Ser Gln Lys Trp Arg Leu Thr Glu Gly Arg Ala Asp Ser
20 25 30

His Leu Ser Ser Leu Leu Tyr Ala His Ala Ser Asn Phe Cys Ser His
35 40 45

Val Phe Leu Pro Leu Leu Phe Leu Ala Phe Ile Leu Ser Val Ser Leu
50 55 60

Ser Pro Leu Leu Ala Pro Ser Pro Ser Leu Leu Ser Thr Glu Met Arg
65 70 75 80

Leu Leu Tyr Leu Ile His Ser Gly Pro Leu Trp Pro Pro Leu Cys Val
85 90 95

Ser

<210> 213

<211> 25

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 213

ctgtatttaa tccacagtgg ccccc 25

<210> 214

<211> 27

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 214

tcctacttc cttccctcct tcttcta 27

<210> 215

<211> 1321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

342-10PCT.txt

```

<400> 215
cagtgtccag gcaagcccag gagttgacat ttctctgccc agccatgggc ctcaccctgc 60
tcttgctgct gctcctggga ctagaaggtc agggcatagt tggcagcctc cctgaggtgc 120
tgcaggcacc cgtgggaagc tccattcttg tgcagtgcc aacaggctc caggatgtca 180
aagctcagaa ggtgtggtgc cggttcttgc cggaggggtg ccagcccctg gtgtcctcag 240
ctgtggatcg cagagctcca gcgggcaggc gtacgtttct cacagacctg ggtgggggccc 300
tgctgcaggt ggaaatggtt accctgcagg aagaggatgc tggcagatg ggctgcatgg 360
tggtgggggc cagggggccc cagattttgc acagagtctc tctgaacata ctgccccag 420
aggaagaaga agagacccat aagattggca gtctggctga gaacgcattc tcagaccctg 480
caggcagtc caacccttg gaaccagcc aggatgagaa gagcatcccc ttgatctggg 540
gtgctgtgct cctggttagt ctgctggtg cagcgggtgt gctgtttgct gtgatggcca 600
agaggaaaca agggaaacagg ctgggtgtct gtggccgatt cctgagcagc agagtttcag 660
gcatgaatcc ctctcagtg gtccaccacg tcagtgaact tggaccggct gctgaattgc 720
ctttggatgt accacacatt aggcctgact caccacctc atttgacaat accacctaca 780
ccagcctacc tcttgattcc ccatcaggaa aaccttact cccagctcca tctcattgc 840
cccccttacc tctaaggte ctggtctgct ccaagcctgt gacatatgcc acagtaatct 900
tcccgagg gaacaagggt ggagggacct cgtgtgggccc agcccagaat ccacctaaca 960
atcagactcc atccagctaa gctgctcatc acattttaa ctcagtagga ccatccctag 1020
gggttctgtg catccatcca gccagctcat gccctaggat ccttaggata tctgagcaac 1080
cagggaactt aagatctaata ccaatgtcct aactttacta gggaaagtga cgctcagaca 1140
tgactgagat gtcttgggga agacctcct gacccaact cccccactgg ttcttctacc 1200
attacacact gggctaaata aaccttaata atgatgtgca aactcttaat ggctgaatgg 1260
gaaaggaaac tgcccaagtt tgactaattg ctgggcctgt gaatggaaaa gactctggtc 1320
t 1321

```

```

<210> 216
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 216

```

```

Met Gly Leu Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Glu Gly Gln
1           5           10          15

```

```

Gly Ile Val Gly Ser Leu Pro Glu Val Leu Gln Ala Pro Val Gly Ser
20          25          30

```

```

Ser Ile Leu Val Gln Cys His Tyr Arg Leu Gln Asp Val Lys Ala Gln
35          40          45

```

342-10PCT.txt

Lys Val Trp Cys Arg Phe Leu Pro Glu Gly Cys Gln Pro Leu Val Ser
50 55 60

Ser Ala Val Asp Arg Arg Ala Pro Ala Gly Arg Arg Thr Phe Leu Thr
65 70 75 80

Asp Leu Gly Gly Gly Leu Leu Gln Val Glu Met Val Thr Leu Gln Glu
85 90 95

Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Gly Cys Met Val Asp Gly Ala Arg Gly Pro
100 105 110

Gln Ile Leu His Arg Val Ser Leu Asn Ile Leu Pro Pro Glu Glu Glu
115 120 125

Glu Glu Thr His Lys Ile Gly Ser Leu Ala Glu Asn Ala Phe Ser Asp
130 135 140

Pro Ala Gly Ser Ala Asn Pro Leu Glu Pro Ser Gln Asp Glu Lys Ser
145 150 155 160

Ile Pro Leu Ile Trp Gly Ala Val Leu Leu Val Gly Leu Leu Val Ala
165 170 175

Ala Val Val Leu Phe Ala Val Met Ala Lys Arg Lys Gln Gly Asn Arg
180 185 190

Leu Gly Val Cys Gly Arg Phe Leu Ser Ser Arg Val Ser Gly Met Asn
195 200 205

Pro Ser Ser Val Val His His Val Ser Asp Ser Gly Pro Ala Ala Glu
210 215 220

Leu Pro Leu Asp Val Pro His Ile Arg Leu Asp Ser Pro Pro Ser Phe
225 230 235 240

Asp Asn Thr Thr Tyr Thr Ser Leu Pro Leu Asp Ser Pro Ser Gly Lys
245 250 255

Pro Ser Leu Pro Ala Pro Ser Ser Leu Pro Pro Leu Pro Pro Lys Val
260 265 270

Leu Val Cys Ser Lys Pro Val Thr Tyr Ala Thr Val Ile Phe Pro Gly
275 280 285

Gly Asn Lys Gly Gly Gly Thr Ser Cys Gly Pro Ala Gln Asn Pro Pro
290 295 300

Asn Asn Gln Thr Pro Ser Ser
305 310

342-10PCT.txt

<210> 217
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 217
 aggaagaaga agagaccc 18

<210> 218
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 218
 catcacagca aacagcac 18

<210> 219
 <211> 3874
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 219
 gagaactggg gcggcgcggc gcggcgcggt gcatttccag gcgctgctct ccgtcgcaga 60
 gaaccctgag ctcggcgcgc cgagagtcac agcagggcaa gggggcgcgg cgtcctgggc 120
 ctcgagcttg ggagacagat gcgcatgggc gtgggggcat gcggacctaa gtcggggtga 180
 agctctcggg aagggcaaga ctgcggcgac gagatgcgag cagaggagcc ctgcgcccc 240
 ggggccccca gcgccctggg agcccagcgc acgcccggcc ccgagctgcg cctgtccagc 300
 cagctgctgc ccgagctctg taccttcgtg gtgcgcgtgc tgttctacct ggggcctgtc 360
 tacctagctg gctacctggg gctcagcata acctggttgc tgctcggcgc cctgctgtgg 420
 atgtgggtggc gcaggaaccg ccgcggaag cttgggcgcc tggccgccgc cttcgaattc 480
 cttgacaatg aacgcgagtt catcagccgc gagctgcggg gccagcacct gccagcctgg 540
 atccacttcc cggacgtgga gcgggtcgag tgggccaaca agatcatctc tcagacctgg 600
 ccctacctaa gcatgatcat ggaaagcaag ttccgggaga aacttgagcc caagatccga 660
 gagaagagca tccacctgag gacctttacc ttaccaagc tctactttgg acagaagtgt 720
 cccaggggtca acggtgtcaa ggcacacact aatacgtgca accgaagacg tgtgactgtg 780
 gacctgcaga tctgctacat cggggactgt gagatcagtg tggagctgca gaagattcag 840
 gctgggtgta acgggatcca gttgcagggc accctgcggg tcatcctgga gcccctccta 900
 gtggacaagc cctttgtggg agccgtgact gtgttcttcc ttcagaagca gcacctacag 960
 atcaactgga ctggcctgac caacctgctg gatgcgccgg gaatcaatga tgtgtcagac 1020
 agcttactgg aggacctcat tgccaccac ctggtgctgc ccaaccgtgt gactgtgcct 1080
 gtgaagaagg ggctggatct gaccaacctg cgcttccctc tgccctgtgg ggtgatcaga 1140

168/223

342-10PCT.txt

gtgcacttgc	tggaggcaga	gcagctggcc	cagaaggaca	actttctggg	gctccgaggc	1200
aagtacagatc	cctacgccaa	ggtgagcatc	ggcctacagc	atttccggag	taggaccatc	1260
tacaggaacc	tgaacccac	ctggaacgaa	gtgtttgagt	tcatggtgta	cgaagtccct	1320
ggacaggacc	tggaggraga	cctgtatgat	gaggataccg	acagggatga	cttccctgggc	1380
agcctgcaga	tctgccttgg	agatgtcatg	accaacagag	tggtggtatga	gtggtttgtc	1440
ctgaatgaca	caaccagcgg	gcggctgcac	ctgcggctgg	agtggctttc	attgcttact	1500
gaccaagaag	ttctgactga	ggaccatggt	ggcctttcca	ctgccattct	cgtggctctc	1560
ttggagagtg	cctgcaactt	gccgagaaac	ccttttgact	acctgaatgg	tgaatatcga	1620
gccccaaaac	tctccagggt	tgccagagtg	aaacaaggtc	agcaaagacc	cttcttccta	1680
tgtcaaaacta	tctgtaggca	agaagacaca	tacaagtaag	acctgtcccc	acaacaagga	1740
ccctgtgtgg	agccagggtg	tctccttctt	tgtgcacaat	gtggccactg	agcggctcca	1800
tctgaagggt	tgatggaaga	agggctcttg	aaacagagtt	aagaggtttt	taagccaggc	1860
gggctgggaa	gcttgaagtg	caccttgagc	aggttctcct	ggcagcgttt	aaagtcagcc	1920
ccttgtatgt	aagagaggac	actgaggccc	cacaaggcct	catctcctta	aggctagtgc	1980
ctgaggctcac	tgtatagggg	gatgtgggag	gataaatcct	caagtccctt	gactttccct	2040
gcaaaagggt	ctttatatatt	gctacacagt	acccagagca	gcctatctac	acaggacatt	2100
aataatggtg	tactttaaaa	aatatatggt	tcatttaatc	ttcacaaaag	atctgtagag	2160
taagcaaaga	gaggcaaaaa	caatgtcttg	tccaagatct	catgaccaac	aagtgggtga	2220
gctgggatct	tttagggccc	tgagccctgc	ctggagagca	gcacagctca	tcagtcccca	2280
aagccccctg	gctctgggca	tttgacagac	tagctcatac	agatcataat	tgctcttact	2340
ctgagtcact	atcttccctg	acagaagaca	aggaccagggt	ctggcctgat	cccattctag	2400
ttttcagaat	aggaccagat	gcccatagaa	gcacagtaca	gactgaagta	aacccaaact	2460
tggctggggc	tcagatacta	gtagtggagt	ggtaggggctt	ggttatcctc	ttgttttggt	2520
actggaccac	tgcccagggt	cttgatgatg	accaggagtg	tgctctggga	atgctggagg	2580
tccccctgtg	ccagatcctc	ccctatgctg	acctcactct	tgagcagcgc	tttcagctgg	2640
accactcagg	cctggacagc	ctcatctcca	tgaggctggt	gcttgacagt	cctgcaagtg	2700
gaggaacgag	agctggggag	cccatacaca	ggacctgaag	ccctaaagaa	aggccctctg	2760
ctcatcaaga	aagtggctac	caaccagggt	cccaaagccc	aacctcagga	agaaggccct	2820
acagatttgc	catgtccccc	agacctgct	tctgatacta	aggacgtatc	caggagtacc	2880
acaaccacca	ccagtgtac	caccgttgcc	actgagccca	catccaaga	gacaggccca	2940
gagcctaaag	gcaaggacag	tgccaaaagg	ttctgtgagc	ccatcgggga	gaagaagagt	3000
ccagccacca	tcttctgac	tgtcccagggt	ccccactctc	cagggcccat	caagtcaccc	3060
agaccatga	aatgccctgc	ctccccattc	gcatggccgc	ccaagaggct	ggctcccagc	3120
atgtcctcgc	tcaactcctt	ggcctcttct	tgctttgacc	tggcagatat	cagcctcaac	3180

342-10PCT.txt

```

attgagtatg cacctctctg cttaatcttt tctaaaatcg cctgtatgaa aaatacctcg 3240
ctggatggaa aagtagatat gaacttacat ttctgtgcaa gttgtttttt cacaaaatat 3300
cttcctaaga ggcagcatgg tgtggtagaa agaacacagg acaagggaga gagagccaaa 3360
caggctgttt atggctctag ctgcgtactg actataaaat agatgctgga ctctgggtga 3420
gggtggggacc tcaggcgacg gcagctgggt gagattcagc tcacagtgcg ctatgtgtgt 3480
ctgcggcgct gcctcagcgt gctaataaat ggctgcagaa acctaacacc atgtaccagc 3540
agtggagctg atccctacgt ccgtgtctac ttgttgccag aaaggaagtg ggcagtctgt 3600
aagaagactt cagtgaagcg gaagaccttg gaaccctgt ttgatgagac atttgaattt 3660
tttgttccca tggaagaagt aaagaagagg tcactagatg ttgcagtga aaatagtagg 3720
ccacttggct cacacagaag aaaggagtta ggaaaagtac tgattgactt atcaaaagaa 3780
gatctgatta agggcttttc acaatggtaa gtgtgccctt tcattttatc actgttatcc 3840
tgctattcaa gacagttttc ctttttcagt actg 3874

```

<210> 220
 <211> 501
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 220

Met Arg Ala Glu Glu Pro Cys Ala Pro Gly Ala Pro Ser Ala Leu Gly
 1 5 10 15

Ala Gln Arg Thr Pro Gly Pro Glu Leu Arg Leu Ser Ser Gln Leu Leu
 20 25 30

Pro Glu Leu Cys Thr Phe Val Val Arg Val Leu Phe Tyr Leu Gly Pro
 35 40 45

Val Tyr Leu Ala Gly Tyr Leu Gly Leu Ser Ile Thr Trp Leu Leu Leu
 50 55 60

Gly Ala Leu Leu Trp Met Trp Trp Arg Arg Asn Arg Arg Gly Lys Leu
 65 70 75 80

Gly Arg Leu Ala Ala Ala Phe Glu Phe Leu Asp Asn Glu Arg Glu Phe
 85 90 95

Ile Ser Arg Glu Leu Arg Gly Gln His Leu Pro Ala Trp Ile His Phe
 100 105 110

Pro Asp Val Glu Arg Val Glu Trp Ala Asn Lys Ile Ile Ser Gln Thr
 115 120 125

Trp Pro Tyr Leu Ser Met Ile Met Glu Ser Lys Phe Arg Glu Lys Leu
 130 135 140

342-10PCT.txt

Glu Pro Lys Ile Arg Glu Lys Ser Ile His Leu Arg Thr Phe Thr Phe
 145 150 155 160
 Thr Lys Leu Tyr Phe Gly Gln Lys Cys Pro Arg Val Asn Gly Val Lys
 165 170 175
 Ala His Thr Asn Thr Cys Asn Arg Arg Arg Val Thr Val Asp Leu Gln
 180 185 190
 Ile Cys Tyr Ile Gly Asp Cys Glu Ile Ser Val Glu Leu Gln Lys Ile
 195 200 205
 Gln Ala Gly Val Asn Gly Ile Gln Leu Gln Gly Thr Leu Arg Val Ile
 210 215 220
 Leu Glu Pro Leu Leu Val Asp Lys Pro Phe Val Gly Ala Val Thr Val
 225 230 235 240
 Phe Phe Leu Gln Lys Gln His Leu Gln Ile Asn Trp Thr Gly Leu Thr
 245 250 255
 Asn Leu Leu Asp Ala Pro Gly Ile Asn Asp Val Ser Asp Ser Leu Leu
 260 265 270
 Glu Asp Leu Ile Ala Thr His Leu Val Leu Pro Asn Arg Val Thr Val
 275 280 285
 Pro Val Lys Lys Gly Leu Asp Leu Thr Asn Leu Arg Phe Pro Leu Pro
 290 295 300
 Cys Gly Val Ile Arg Val His Leu Leu Glu Ala Glu Gln Leu Ala Gln
 305 310 315 320
 Lys Asp Asn Phe Leu Gly Leu Arg Gly Lys Ser Asp Pro Tyr Ala Lys
 325 330 335
 Val Ser Ile Gly Leu Gln His Phe Arg Ser Arg Thr Ile Tyr Arg Asn
 340 345 350
 Leu Asn Pro Thr Trp Asn Glu Val Phe Glu Phe Met Val Tyr Glu Val
 355 360 365
 Pro Gly Gln Asp Leu Glu Val Asp Leu Tyr Asp Glu Asp Thr Asp Arg
 370 375 380
 Asp Asp Phe Leu Gly Ser Leu Gln Ile Cys Leu Gly Asp Val Met Thr
 385 390 395 400
 Asn Arg Val Val Asp Glu Trp Phe Val Leu Asn Asp Thr Thr Ser Gly
 405 410 415

171/223

342-10PCT.txt

Arg Leu His Leu Arg Leu Glu Trp Leu Ser Leu Leu Thr Asp Gln Glu
 420 425 430

Val Leu Thr Glu Asp His Gly Gly Leu Ser Thr Ala Ile Leu Val Val
 435 440 445

Phe Leu Glu Ser Ala Cys Asn Leu Pro Arg Asn Pro Phe Asp Tyr Leu
 450 455 460

Asn Gly Glu Tyr Arg Ala Lys Lys Leu Ser Arg Phe Ala Arg Val Lys
 465 470 475 480

Gln Gly Gln Gln Arg Pro Phe Phe Leu Cys Gln Thr Ile Cys Arg Gln
 485 490 495

Glu Asp Thr Tyr Lys
 500

<210> 221
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 221
 tggggcctgt ctacctagct

20

<210> 222
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 222
 tcttggtggc ccactcgac

19

<210> 223
 <211> 1020
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 223
 agacacagga cctgctgggc cacagaaagg aggctctggg tagacgcact agattactgg 60
 ataaatcact tcaatttccc aatgaatttt atattgttta tttttatacc tggagttttt 120
 tccttaaaaa gtagcacttt gaagcctact attgaagcat tgcctaattgt gctaccttta 180
 aatgaagatg ttaataagca ggaagaaaag aatgaagatc atactcccaa ttatgctcct 240
 gctaattgaga aaaatggcaa ttattataaa gatataaaac aatatgtgtt cacaacacaa 300
 aatccaaatg gcaatgagtc tgaaatatct gtgagagcca caactgacct gaattttgct 360
 ctaaaaaacg ataaaactgt caatgcaact acatatgaaa aatccaccat tgaagaagaa 420

342-10PCT.txt

```

acaactacta gcgaaccctc tcataaaaat attcaaagat caaccccaaa cgtgcctgca 480
ttttggacaa tgtagctaa agctataaat ggaacagcag tggcatgga tgataaagat 540
caattatttc acccaattcc agagtctgat gtgaatgcta cacagggaga aaatcagcca 600
gatctagagg atctgaagat caaaataatg ctgggaatct cgttgatgac cctcctcctc 660
tttgtggtcc tcttggcatt ctgtagtgct acactgtaca aactgaggca tctgagttat 720
aaaagtgtg agagtcagta ctctgtcaac ccagagctgg ccacgatgtc ttactttcat 780
ccatcagaag gtgtttcaga tacatccttt tccaagagtg cagagagcag cacatttttg 840
ggtagcactt cttcagatat gagaagatca ggcacaagaa catcagaatc taagataatg 900
acggatatca tttccatagg ctcagataat gagatgcatg aaaacgatga gtcggttacc 960
cgggtgaagaa atcaaggaac ccggtgaaga aatcttattg atgaataaat aactttaatt 1020

```

```

<210> 224
<211> 294
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 224

```

```

Met Asn Phe Ile Leu Phe Ile Phe Ile Pro Gly Val Phe Ser Leu Lys
1           5           10           15

```

```

Ser Ser Thr Leu Lys Pro Thr Ile Glu Ala Leu Pro Asn Val Leu Pro
                20                25                30

```

```

Leu Asn Glu Asp Val Asn Lys Gln Glu Glu Lys Asn Glu Asp His Thr
35                40                45

```

```

Pro Asn Tyr Ala Pro Ala Asn Glu Lys Asn Gly Asn Tyr Tyr Lys Asp
50                55                60

```

```

Ile Lys Gln Tyr Val Phe Thr Thr Gln Asn Pro Asn Gly Thr Glu Ser
65                70                75                80

```

```

Glu Ile Ser Val Arg Ala Thr Thr Asp Leu Asn Phe Ala Leu Lys Asn
85                90                95

```

```

Asp Lys Thr Val Asn Ala Thr Thr Tyr Glu Lys Ser Thr Ile Glu Glu
100                105                110

```

```

Glu Thr Thr Thr Ser Glu Pro Ser His Lys Asn Ile Gln Arg Ser Thr
115                120                125

```

```

Pro Asn Val Pro Ala Phe Trp Thr Met Leu Ala Lys Ala Ile Asn Gly
130                135                140

```

```

Thr Ala Val Val Met Asp Asp Lys Asp Gln Leu Phe His Pro Ile Pro
145                150                155                160

```

173/223

342-10PCT.txt

Glu Ser Asp Val Asn Ala Thr Gln Gly Glu Asn Gln Pro Asp Leu Glu
165 170 175

Asp Leu Lys Ile Lys Ile Met Leu Gly Ile Ser Leu Met Thr Leu Leu
180 185 190

Leu Phe Val Val Leu Leu Ala Phe Cys Ser Ala Thr Leu Tyr Lys Leu
195 200 205

Arg His Leu Ser Tyr Lys Ser Cys Glu Ser Gln Tyr Ser Val Asn Pro
210 215 220

Glu Leu Ala Thr Met Ser Tyr Phe His Pro Ser Glu Gly Val Ser Asp
225 230 235 240

Thr Ser Phe Ser Lys Ser Ala Glu Ser Ser Thr Phe Leu Gly Thr Thr
245 250 255

Ser Ser Asp Met Arg Arg Ser Gly Thr Arg Thr Ser Glu Ser Lys Ile
260 265 270

Met Thr Asp Ile Ile Ser Ile Gly Ser Asp Asn Glu Met His Glu Asn
275 280 285

Asp Glu Ser Val Thr Arg
290

```
<210> 225
<211> 24
<212> DNA
<213> künstliche sequenz
```

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 225
tgaatgctac acagggagaa aatc

24

```
<210> 226
<211> 21
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz
```

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 226
tgaaagtaag acatcgtggc c

21

```
<210> 227
<211> 309
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<400> 227
atgaccacag ccacccctct ggggatacc acctttctt cactgaacat gaccaccagg

60

342-10PCT.txt
 ggagaagact tcctgtataa gagttctgga gccattgttg ctgccgttgt ggtggttgtc 120
 atcatcatct tcaccgtggt tctgatacctg ctgaagatgt acaacaggaa aatgaggacg 180
 aggcgggaac tagagcccaa gggccccaag ccaaccgccc cttctgccgt gggcccaaac 240
 agcaacggca gccaacaccc agcaactgtg accttcagtc ctgttgacgt ccagggtggag 300
 acgcgatga 309

<210> 228
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 228

Met Thr Thr Ala Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr Phe Phe Ser Leu Asn
 1 5 10 15

Met Thr Thr Arg Gly Glu Asp Phe Leu Tyr Lys Ser Ser Gly Ala Ile
 20 25 30

Val Ala Ala Val Val Val Val Val Ile Ile Ile Phe Thr Val Val Leu
 35 40 45

Ile Leu Leu Lys Met Tyr Asn Arg Lys Met Arg Thr Arg Arg Glu Leu
 50 55 60

Glu Pro Lys Gly Pro Lys Pro Thr Ala Pro Ser Ala Val Gly Pro Asn
 65 70 75 80

Ser Asn Gly Ser Gln His Pro Ala Thr Val Thr Phe Ser Pro Val Asp
 85 90 95

Val Gln Val Glu Thr Arg
 100

<210> 229
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 229
 ggggatacca ccttcttct 19

<210> 230
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 230
 agttgctggg tggttgct 18

342-10PCT.txt

<210> 231
<211> 2510
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 231
gacttttttaa taatagtcgt tctgactgat gtgaaatgga gtctctttgt ggttctgatt 60
tgcattctctg atgatgcatg atgttgacca gtttttaata tgtttggtga ctgcttgat 120
gtcttctttt aagaagtgtc tgttcataatc ctttgccctt tcgcttctat gcaccaataa 180
caccaggtc gagagtcaaa ccaagaacac aatcctgact acagtagcca taaagaaaat 240
gaaataacctg ggaatacacc taatcaaaaa catgaaagca ctctctagag ggagaactac 300
aaaacattgc tgaaagaaat cagagatgat tctctgaaaa agaagtcaga ttagaaatga 360
ttctctgaaa aagaaatcat ctctgatttc ttctcagcagt gtgttttttg tttgtttgtt 420
tgttttgaga cagagtcttg ctctgtcgcc aaggctggag ggcaatggca tgatttcagc 480
tcactacaac ctctgtctcc tgggttcgag cgattctctt acctcagcct cccgagtagc 540
tgggattaca ggaggctgag aaaatgttag aaattggggg agacaagttt cccttagaga 600
gcaggaagtt actaagtagt cctggaaaga acatcagttg cagatgtgac ccctctgaga 660
ttaatatatc tgatgaaatg cctaaaacta cagtttgga agctctcagt atgaattctg 720
gaaatgcaaa ggaaaagagt ctcttcaact aagagctttt gctgggatgg aagatttggg 780
ccgtgtggtg cctcagggaa gttctggtta cagagaaaat ggcgagtctc tcagagaaga 840
agcaagacca agtctggccc tgtccttggg catctcaag ccattgccga gcattcagtt 900
attcttggtg tgcattggaa ggcatccagc tatccccata ccagcagcca gtcaccagat 960
gtgaatgtgg aagcagaaga ccacctctg ttggttcttc tcctcttctt tctttttctc 1020
tttagaacgg ccaccattga agacctagct tccattttc cagacgtttt ctctgaaatt 1080
ctctgtctgg ctgccaagcc atatggattc attctgccac tgaggagtcc ttcagtgagg 1140
tccctcttcc taaaggacag agtggggagt aggaggggaa cagagaggac atcctctctg 1200
gtctctcagt gctcttagtg tctacaggct cctaggcagc cctgggcctt ggtttgatta 1260
cctcccctgg gggatgctgg tcagaccag aggttgtcag gaggtcagct accaggaaga 1320
tccatgatct gggcattggc agtgccctgcc accacagcca ggaagatgcc tctgacctgg 1380
gtgcactctc atcactcctt agcagcagcc tgcataactg gcaagaatct tggatgatac 1440
aagagccaag aaggacatt tgagttgtgt cgcttagata ggaaagggat ccagggaaaa 1500
tcaacagtaa gtgaggatga gcagtgtctc ttggttttca ttgaggatag agtaagagat 1560
tgagtttaga ttgcaacaga aggaattagt ttagatacca ggaagaactt cctagcctga 1620
agatttgta tagtgtctgc ttcttagata tctgggaaag atttgataat agttgtttgt 1680
gaatagaaaag gaggatatga tgtttttatt ggccattttg cgggactctt cgacttcttg 1740
ctgctgtctc ttgaggatac attccaattc catcctggcg agatccaagt gcttacgtac 1800

342-10PCT.txt

tgtctcctta gctgccttag agtaaacgat catcagttca atggacacaa atcaccttca 1860
 gccatgtggt tctttcatca tcatggattt cttttggttg acaaacattc tggctctcag 1920
 atgcaaaaag tcacactggg aaatgaactg taagtgggtga aattagtttt ggtattttaat 1980
 ttaaaactac atttatagtt ttctcttctt cttctatggt gcaatgaatg taaagtattt 2040
 gggatccagt gcttataaac ctttccttcc ttgtgcaca gaatgtaact agcaagccca 2100
 ttagcaccca gataattcta tcatgttagt ttcccatcct ggaaaatctt tgtacagtgg 2160
 gaagttcccc gatgtgtttt tctttcttag gtgaagggtt ggctatatca ctttattgaa 2220
 ttttgcattc cttagacttt taaaatatac taatgtattc tagtcttact ctaaagacct 2280
 ttgatgttaa aggaatcctt cttttatttc atattcccta tctcataggg ccacaattat 2340
 tttataacag agatgatttt caaaatattt taacaactgg tacaggacag atgccagcca 2400
 ctcagaaggg atgcctgctg taaacaagca gtatgtatgg ttgtaccaat gcctattggc 2460
 tgaacattat gctactttca gatattaaaa tgggtgttctt ttgaatcgtg 2510

<210> 232
 <211> 164
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 232

Met Gln Arg Lys Arg Val Ser Ser Thr Lys Ser Leu Cys Trp Asp Gly
 1 5 10 15

Arg Phe Gly Pro Cys Gly Ala Ser Gly Lys Phe Trp Leu Gln Arg Lys
 20 25 30

Trp Arg Val Ser Gln Arg Arg Ser Lys Thr Lys Ser Gly Pro Val Leu
 35 40 45

Gly His Leu Lys Ala Met Pro Lys His Ser Val Ile Leu Gly Val His
 50 55 60

Trp Lys Ala Ser Ser Tyr Pro His Thr Ser Ser Gln Ser Pro Asp Val
 65 70 75 80

Asn Val Glu Ala Glu Asp His Leu Leu Leu Val Leu Leu Leu Phe Leu
 85 90 95

Leu Phe Leu Phe Arg Thr Ala Thr Ile Glu Asp Leu Ala Ser His Phe
 100 105 110

Pro Asp Val Phe Ser Glu Ile Leu Cys Trp Pro Ala Lys Pro Tyr Gly
 115 120 125

Phe Ile Leu Pro Leu Arg Ser Pro Ser Val Arg Ser Leu Phe Leu Lys
 130 135 140

342-10PCT.txt

Asp Arg Val Gly ser Arg Arg Gly Thr Glu Arg Thr Ser Ser Leu Ala
 145 150 155 160

Leu Gln Cys Ser

<210> 233
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 233
 gaggctgaga aaatgtaga 20

<210> 234
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 234
 tccatcccag caaagact 18

<210> 235
 <211> 1977
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 235
 cgtgggcttg aggacctgga gagagtagat cctgaagaac tttttcagtc tgctgaagag 60
 cttggaagac tggagacaga aggcagagtc tcaggctctg aaggataag gagtgtgagt 120
 tcctgtgaga aacactcatt tgattgtgaa aagacttgaa ttctatgcta agcagggttc 180
 caagtagcta aatgaatgat ctacgaagt ctctcttgct gctgctgcta ctctttaca 240
 tttattgatt acttacgatg attcaggtac tgtgtgaagt gctttacatg ctgttatagc 300
 agactcttgg gagaaatcac ttaaatgaag cttgagacac atggcattgc catgcaatga 360
 tttttccccc ctcttcacgg gatcagaggg aactaataga atgtgacaat gattctttag 420
 cagggactgc tgaggcttct gggtcctttt taagatctgc agtgaaagaa gatgagaaac 480
 atggatatgc ccttcttttg gtccccctct tcctttattt gatctctact tccttctata 540
 aatatattag ggctacattg tccctttgta ttcaaaca ggcaaaaaga ggttgtaatt 600
 acactttact gcaatcctca gtttctccag ggaacaggaa tgcaaaggct ttgaaggcct 660
 ctctatttgc tgacatggtc agctgggtgc catgggccaa gtccttctgt tgccctctc 720
 tgtcaccaag taagctaggt cctttctgag gctcagggtt gctgtgatga tgatcacttt 780
 taggcagaag gtttagaggc tcatgagtgct tatatggact ttattaggct ttagatttga 840
 tggggaataa gggatgtgat ttgtcttttg ggaactcatc ttgattcat cattgtctct 900

342-10PCT.txt

tggatatcttg gaatttccat gtcattacag tctacagaat gaaagagtaa cctgtcccag 960
 aggagaggca ggtgaaagac tccacagcat gctcattctc attctgtctt ctcagtgaca 1020
 ccgaggttta ctgagtgtcc actatgtgcc aagcactgtg ctcagggctt tctttgtatg 1080
 catgatctca gtgaatctca ccaagcctca tctggaaaac ggggacaaat taacaacagg 1140
 atggcaaatt gaaaaacacg taaccatggt ctacagatgg aaaggggtgc ttggttatta 1200
 tgaaggcccc ctgcaagcg tgtgggacat ggggtgtgtc tctgggttgt actgatcaga 1260
 tcaaggacct ccccccacct tctcacactc tgcccacttc cgccctttgc ttatcagacc 1320
 cttagccagt gactcattcc agaaccagaa ccttggtgaa atctcaaccg acaccagaga 1380
 tcgggtgtctt cagtcctaga ctgatggaga aaatccagaa tatatactag aagctccaaa 1440
 tgctctgggt ttcagctcct ctgtgctgtg gacactgact ttggctcaga actccgattt 1500
 agtacaaaag gctcattttt atttcagggg cactcttcct aaagcaaacc taataaatga 1560
 aatatggaat tcacagatac acacacacat taaaaaatta acctagtgtg tctgtgagga 1620
 gtaggcagaa attcactgta taaaagaatg cttcatttca tagagaattt gtgttaagat 1680
 tccattagat agtacatttc tcaaagattt ttgaggttgt atttgcttta ccaaaacttg 1740
 gtttatgtaa gtggaaaaag catgttgcaa aataacttgg tgtctatgat tcagtttatg 1800
 taaaaataata aatgtatgta ggaatacgtg tgttgaaaga tgtacatcaa ttgctaaca 1860
 atggttatct ctgacgtggt gggatttgag atgtgttttt ctttttggtt gtatttttct 1920
 ctattgtttg acttaacaca gaacatgttt ggttacaaca ataaagttat tgaagac 1977

<210> 236
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 236

Met Ile Phe Pro Pro Ser Ser Arg Asp Gln Arg Glu Leu Ile Glu Cys
 1 5 10 15

Asp Asn Asp Ser Leu Ala Gly Thr Ala Glu Ala Ser Gly Ser Phe Leu
 20 25 30

Arg Ser Ala Val Lys Glu Asp Glu Lys His Gly Tyr Ala Leu Leu Leu
 35 40 45

Val Pro Leu Phe Leu Tyr Leu Ile Ser Thr Ser Phe Tyr Lys Tyr Ile
 50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Leu Cys Ile Ser Asn Lys Ala Lys Arg Gly Cys
 65 70 75 80

Asn Tyr Thr Leu Leu Gln Ser Ser Val Ser Pro Gly Asn Arg Asn Ala
 85 90 95

342-10PCT.txt

Lys Ala Leu Lys Ala Ser Leu Phe Ala Asp Met Val Ser Trp Val Pro
 100 105 110

Trp Ala Lys Ser Phe Cys Cys Pro Pro Leu Ser Pro Ser Lys Leu Gly
 115 120 125

Pro Phe
 130

<210> 237
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 237
 atgattcttt agcagggg 18

<210> 238
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 238
 ctctttttgc cttgtttg 18

<210> 239
 <211> 1293
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 239
 aggccgaggg gttcggcgac gcgaggaggag ggagagtctg ggccgcgcgg gagccgcagg 60
 ggcgccctagc cttcgcagaa acgatggcgg aggaagaagg accacctgta gagctgcgcc 120
 aaagaaaaaa gccaaagtct tcagaaaaata aggaatctgc caaagaagag aaaatcagtg 180
 acattccaat tcttgaaaga gtcctaaaac atgtattatt tcaacgcttt gcaaagattt 240
 tcattggctg tcttgcagcg gttactagtg gtatgatgta tgctctctac ttatcagcat 300
 accatgaacg gaaattctgg ttttccaaca ggcaggagct tgaacgggaa atcacgtttc 360
 aggggtgacag tgccatttat tactcctatt ataaagatat gttaaaggca ccttcatttg 420
 aaagagggtgt ttacgaactg acacacaata acaaaactgt atctctgaag actataaatg 480
 cagtgcagca aatgtctctg tatccggaac ttattgctag cattttatat caagccactg 540
 gtagcaatga gattattgag ccagtgtatt tctatattgg cattgttttt ggattgcaag 600
 gaatatatgt tactgcttta tttgttacaa gttggcttat gagtggaaaca tggctagcag 660
 gaatgcttac tgttgcgtgg ttcgttatta acagttgcac agacccttg tacagtgtgg 720
 gaggtgacaa cacaggatat taataccagg aggcaggaat cattgggacc gtcttggagg 780

342-10PCT.txt

ctggctacca cattcaatta actttgctat taatttcatg taatccctat atctgtcttc 840
 atatttgaag aggaaaagat actttctcat gtaaacataa tggttttaaa gaataagact 900
 ctcttatgct acttaaaciaa aagaataaga ctctcttttag agatcttagt gagaattgta 960
 agaaaataaaa taaacagaag tctgactgcc ttatttgatg tcactgatgt atgttgatt 1020
 gctggagtag aagttaaata gaaaaattga cctggatat tctactcaaa tgtatctttt 1080
 gacaattgaa atgttcttaa tagctaagtt ttaaaaaatg cgtttgtttg ctttttgttt 1140
 atattttatt ggtatgtatc ttgtactgca aaatacatct taatgccatg aaagaatag 1200
 ctgtctcttt attcatcagc tttatagctt ttatttatat atgacttctt agaaaagtat 1260
 aaaaagatat taaagtcatt ccattatatt atg 1293

<210> 240
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 240

Met Ala Glu Glu Glu Gly Pro Pro Val Glu Leu Arg Gln Arg Lys Lys
 1 5 10 15

Pro Lys Ser Ser Glu Asn Lys Glu Ser Ala Lys Glu Glu Lys Ile Ser
 20 25 30

Asp Ile Pro Ile Pro Glu Arg Ala Pro Lys His Val Leu Phe Gln Arg
 35 40 45

Phe Ala Lys Ile Phe Ile Gly Cys Leu Ala Ala Val Thr Ser Gly Met
 50 55 60

Met Tyr Ala Leu Tyr Leu Ser Ala Tyr His Glu Arg Lys Phe Trp Phe
 65 70 75 80

Ser Asn Arg Gln Glu Leu Glu Arg Glu Ile Thr Phe Gln Gly Asp Ser
 85 90 95

Ala Ile Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Lys Asp Met Leu Lys Ala Pro Ser Phe
 100 105 110

Glu Arg Gly Val Tyr Glu Leu Thr His Asn Asn Lys Thr Val Ser Leu
 115 120 125

Lys Thr Ile Asn Ala Val Gln Gln Met Ser Leu Tyr Pro Glu Leu Ile
 130 135 140

Ala Ser Ile Leu Tyr Gln Ala Thr Gly Ser Asn Glu Ile Ile Glu Pro
 145 150 155 160

Val Tyr Phe Tyr Ile Gly Ile Val Phe Gly Leu Gln Gly Ile Tyr Val
 165 170 175

342-10PCT.txt

Thr Ala Leu Phe Val Thr Ser Trp Leu Met Ser Gly Thr Trp Leu Ala
 180 185 190

Gly Met Leu Thr Val Ala Trp Phe Val Ile Asn Ser Cys Thr Asp Pro
 195 200 205

Trp Tyr Ser Val Gly Gly Asp Asn Thr Gly Tyr
 210 215

<210> 241
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 241
 accgctgcaa gacagccaa 19

<210> 242
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 242
 gcagaaacga tggcggagga 20

<210> 243
 <211> 1291
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 243
 atcatgtatt ccattgccac tggaggcttg gttttgatgg cagtgtttta tacacagaaa 60
 gacagctgca tggaaaacaa aattctgctg ggagtaaagt gaggcctgtg cctgcttata 120
 tcattggtag ccattctcacc ctgggtccaa aatcgacagc cacactcggg gctcttataa 180
 tcaggggtca taagctgcta tgtcacctac ctcaccttct cagctctgtc cagcaaacct 240
 gcagaagtag ttctagatga acatgggaaa aatgttataa tctgtgtgcc tgactttggt 300
 caagacctgt acagagatga aaacttggtg actatactgg ggaccagcct cttaatcgga 360
 tgtatcttgt attcatgttt gacatcaaca acaagatcga gttctgacgc tctgcagggg 420
 cgatacgag ctcctgaatt ggagatagct cgctgttgtt ttgcttcag tcctgggtgga 480
 gaggacactg aagagcagca gccggggaag gagggaccac gggtcattta tgacgagaag 540
 aaaggcaccg tctacatcta ctctacttc cacttcgtgt tcttcttagc ttccctgtat 600
 gtgatgatga ccgtcaccaa ctggttcaac tacgaaagt ccaacatcga gagcttcttc 660
 agcgggagct ggtccatctt ctgggtcaag atggcctcct gctggatatg cgtgctgttg 720

182/223

342-10PCT.txt

```

tacctgtgta cgctgggcgc tccccctctgc tgccccaccc gggagttctc tgtgtgatga 780
tatcggcgggt cccctgggct ttgtgggcct acagcctgga aagtgccatc ttttgaacag 840
tgtccccggg gcagggactg gcgccctgtg cctgagtggg tctgaaaaag ctttgagaga 900
gaaaaaaaaa aatctcctga ttagcttttt acttttgaaa ttcaaaaaga aactaccagt 960
ttgtcccaaaa ggaattgaaa ttttcaacca aactgatcat ggttgaaata tcttaccct 1020
aggaactgga taccagttat gttgacttcc ttctgcatgt ttttgccaaa acagaatttg 1080
gggcacagca tcttttcaca gggataaaaa tatcttgtgg ggccagtcac tctcatcctc 1140
ggaatagaaa aacatgccaa aatcttgagt cccagcgcc taacagaatc cagaccctc 1200
tcactcactt ccgcctctta gagcctgtc cccagggggc tttgaggaca ggactcagcc 1260
tgcagggccc ctggtattta tagggtccaa g 1291

```

<210> 244
 <211> 257
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 244

Met Tyr Ser Ile Ala Thr Gly Gly Leu Val Leu Met Ala Val Phe Tyr
 1 5 10 15

Thr Gln Lys Asp Ser Cys Met Glu Asn Lys Ile Leu Leu Gly Val Asn
 20 25 30

Gly Gly Leu Cys Leu Leu Ile Ser Leu Val Ala Ile Ser Pro Trp Val
 35 40 45

Gln Asn Arg Gln Pro His Ser Gly Leu Leu Gln Ser Gly Val Ile Ser
 50 55 60

Cys Tyr Val Thr Tyr Leu Thr Phe Ser Ala Leu Ser Ser Lys Pro Ala
 65 70 75 80

Glu Val Val Leu Asp Glu His Gly Lys Asn Val Thr Ile Cys Val Pro
 85 90 95

Asp Phe Gly Gln Asp Leu Tyr Arg Asp Glu Asn Leu Val Thr Ile Leu
 100 105 110

Gly Thr Ser Leu Leu Ile Gly Cys Ile Leu Tyr Ser Cys Leu Thr Ser
 115 120 125

Thr Thr Arg Ser Ser Ser Asp Ala Leu Gln Gly Arg Tyr Ala Ala Pro
 130 135 140

Glu Leu Glu Ile Ala Arg Cys Cys Phe Cys Phe Ser Pro Gly Gly Glu
 145 150 155 160

342-10PCT.txt

tgtctccatg	ctgggctctc	cctgccttct	gtggctcctg	gccgtgacct	tcttggttcc	360
cagagctcag	cccttggccc	ctcaagactt	tgaagaagag	gaggcagatg	agactgagac	420
ggcgtggccg	cctttgcccg	ctgtcccttg	cgactacgac	cactgccgac	acctgcaggt	480
gccctgcaag	gagctacaga	gggtcgggcc	ggcggcctgc	ctgtgcccag	gactctccag	540
ccccgccag	ccgcccgacc	cgccgcgcac	gggagaagtg	cgattgcgg	ccgaagaggg	600
ccgcgcagtg	gtccactggg	gtgccccctt	ctccccggtc	ctccactact	ggctgctgct	660
ttgggacggc	agcgaggctg	cgcagaaggg	gccccgcgtg	aacgctacgg	tccgcagagc	720
cgaactgaag	gggctgaagc	cagggggcat	ttatgtcgtt	tgcgtagtgg	ccgctaacga	780
ggccggggca	agccgcgtgc	cccaggctgg	aggagagggc	ctcgaggggg	ccgacatccc	840
tgccttcggg	ccttgccagc	gccttgccgt	gccgcccac	ccccgcactc	tggctccacgc	900
ggccgtcggg	gtgggcacgg	ccctggccct	gctaagctgt	gccgcccctg	tgtggcactt	960
ctgcctgcgc	gacgctggg	gctgcccgcg	ccgagccgcc	gcccagcccg	caggggcgct	1020
ctgaaagggg	cctggggggca	tctcggggcac	agacagcccc	acctggggcg	ctcagcctgg	1080
cccccgggaa	agaggaaaac	ccgctgcctc	cagggagggc	tggacggcga	gctgggagcc	1140
agccccaggc	tccaggggcca	cgccggagtc	atggttctca	ggactgagcg	cttggttagg	1200
tccggctactt	ggcgctttgt	ttcctggctg	aggtctggga	aggaatagaa	aggggcccc	1260
aatttttttt	taagcggcca	gataataaat	aatgtaacct	ttgcggttta	agaggataaa	1320
atggaggata	ttattatgtg	ggtatttata	tgacctttgt	aaccatttaa	aaatgtaaaa	1380
acgacctgac	ttagtaatgc	gaacctatag	tagcagctac	tccagaggct	gaaatgggag	1440
gatctcttga	gcccaggagt	tggagtcacg	tccagccagg	gcaacacagc	cagacgccct	1500
tgttttttat	tttggtttgt	tttggttttt	tgttttttga	ggagtttccc	tctgtcacac	1560
aagctggagg	gcaatggcgc	catctcagct	cactgcaacg	tccacctcct	gggttcaagc	1620
gattctcctg	cctcagcatc	ctaattagtt	gggattacag	gcgccacca	ccatgcccgg	1680
ctaatttttg	tgttttttta	gtagagacgg	ggtttcacca	tgttgtcagg	ctggtctcaa	1740
actcctgacc	tcaggctact	cacccgcctt	ggtctctcaa	agtgtcggga	ttacaggcat	1800
aagccactgt	gcccaggcag	accccttctt	ttaaagatgt	aaaacccggc	cgggcgcggt	1860
ggctcacgcc	tgtaatccca	gcactttggg	aggctgaggc	gggcagatca	cgaagtcagg	1920
agatcgagac	catcctggct	aacacgggtg	aaccccgctt	ctactaaaaa	tacaaaaatt	1980
agccgggcat	ggtggtgggt	acctgtagtc	ccagctactc	cggaggctga	ggcaggagaa	2040
tggcgtgaac	ccgggaggcg	gatcttgacg	tgagcggaga	ttgcaccact	gcactccagc	2100
ctgggtgaca	gagcaagact	ccctctcaaa	agaaaaagaa	aaaagatgta	aaaaccattc	2160
ttagtttggt	ggccttacaa	atcaggccac	tggcccatgt	ctttagttag	gttgatccat	2220
gtcatgcacc	ctaaaaatgg	ctctgtcact	gtgagtggtc	tcagtaggat	tttgagaata	2280
agtttatatt	cttgctaggt	aaaacaaaac	aaaaacgaca	gtaataccaa	ggaatctccc	2340

342-10PCT.txt

ccccctttta ccctccattt gtgtttattg catatccact ataacaacat taaaggacct 2400
 ttaaaaggaa gt 2412

<210> 248
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 248

Met Leu Gly Ser Pro Cys Leu Leu Trp Leu Leu Ala Val Thr Phe Leu
 1 5 10 15

Val Pro Arg Ala Gln Pro Leu Ala Pro Gln Asp Phe Glu Glu Glu
 20 25 30

Ala Asp Glu Thr Glu Thr Ala Trp Pro Pro Leu Pro Ala Val Pro Cys
 35 40 45

Asp Tyr Asp His Cys Arg His Leu Gln Val Pro Cys Lys Glu Leu Gln
 50 55 60

Arg Val Gly Pro Ala Ala Cys Leu Cys Pro Gly Leu Ser Ser Pro Ala
 65 70 75 80

Gln Pro Pro Asp Pro Pro Arg Met Gly Glu Val Arg Ile Ala Ala Glu
 85 90 95

Glu Gly Arg Ala Val Val His Trp Cys Ala Pro Phe Ser Pro Val Leu
 100 105 110

His Tyr Trp Leu Leu Leu Trp Asp Gly Ser Glu Ala Ala Gln Lys Gly
 115 120 125

Pro Pro Leu Asn Ala Thr Val Arg Arg Ala Glu Leu Lys Gly Leu Lys
 130 135 140

Pro Gly Gly Ile Tyr Val Val Cys Val Val Ala Ala Asn Glu Ala Gly
 145 150 155 160

Ala Ser Arg Val Pro Gln Ala Gly Gly Glu Gly Leu Glu Gly Ala Asp
 165 170 175

Ile Pro Ala Phe Gly Pro Cys Ser Arg Leu Ala Val Pro Pro Asn Pro
 180 185 190

Arg Thr Leu Val His Ala Ala Val Gly Val Gly Thr Ala Leu Ala Leu
 195 200 205

Leu Ser Cys Ala Ala Leu Val Trp His Phe Cys Leu Arg Asp Arg Trp
 210 215 220

342-10PCT.txt

atta

1024

<210> 252
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 252

Met Leu Arg Ala Val Gly Ser Leu Leu Arg Leu Gly Arg Gly Leu Thr
 1 5 10 15

Val Arg Cys Gly Pro Gly Ala Pro Leu Glu Ala Thr Arg Arg Pro Ala
 20 25 30

Pro Ala Leu Pro Pro Arg Gly Leu Pro Cys Tyr Ser Ser Gly Gly Ala
 35 40 45

Pro Ser Asn Ser Gly Pro Gln Gly His Gly Glu Ile His Arg Val Pro
 50 55 60

Thr Gln Arg Arg Pro Ser Gln Phe Asp Lys Lys Ile Leu Leu Trp Thr
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Lys Ser Met Glu Glu Ile Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu
 85 90 95

Met Ile Asp Thr Ala Arg Asn Lys Ala Arg Val Lys Ala Cys Tyr Ile
 100 105 110

Met Ile Gly Leu Thr Ile Ile Ala Cys Phe Ala Val Ile Val Ser Ala
 115 120 125

Lys Arg Ala Val Glu Arg His Glu Ser Leu Thr Ser Trp Asn Leu Ala
 130 135 140

Lys Lys Ala Lys Trp Arg Glu Glu Ala Ala Leu Ala Ala Gln Ala Lys
 145 150 155 160

Ala Lys

<210> 253
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 253
 attatcgctt gctttgctg

19

<210> 254
 <211> 22

342-10PCT.txt

<212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonukleotid

<400> 254
 ttcccatcctt ctactgttgc tg

22

<210> 255
 <211> 852
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 255
 ttagggcgag ttttaaggcac tgtggcagct gtgagataaa gtctggttcc tccccagctg 60
 gctcaggaaa tggttcgcgga tacaacggcg gccccctctg ggcataacctg cctgtggagc 120
 ggagagtggg cgggtgtgagg gggaccggga gaggcaccaa atctggcctg gggggccgag 180
 aagcttcctc tcagtgacca caatatgaat gggaacagca agatggcaaa agcttgctga 240
 gtggtacagc gccagcctgg gtagtggcct cccagcaag ttgcatgtca ctagcttcct 300
 gtggctgtca ctctggggc caggcacctc cgaagatcag cacctcctca tgggctcaag 360
 cgaggacagg agcccgctac ccattgagctc tcaagggcag agccactgtc ctgtctcgat 420
 ggctccaccg tgactccagt ggactttgga cagtggggag caggcccaac agggccactc 480
 ggatgtggtc actctggatt tgggtggatc agcaccaagc tagactcatc cccagccccc 540
 aggtgctgtt gctgctcctg cgtgaggccc catccacagc tgcagctgtg gcagggtggc 600
 tagtgggtggc cagcatggcc ctgctgcagc tccacgctgt ggggggcgtg gccctgacca 660
 gcagccaccc ctccatgtgg gccacagggg aggagcttag gaagccgcct tggcaagggt 720
 ccgcaggctc tgcgtctggt gtggaagagc tcacggggaa gcactcctgc ccaggaccgc 780
 aggagccggc caccgttcag aaggccccag cttgaaggcc tggagagccg cccagcagca 840
 caacacaggg aa 852

<210> 256
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 256

Met Trp Ser Leu Trp Ile Trp Val Asp Gln His Gln Ala Arg Leu Ile
 1 5 10 15

Pro Ser Pro Gln Val Leu Leu Leu Leu Arg Glu Ala Pro Ser Thr
 20 25 30

Ala Ala Ala Val Ala Gly Trp Leu Val Val Ala Ser Met Ala Leu Leu
 35 40 45

Gln Leu His Ala Val Gly Gly Val Ala Leu Thr Ser Ser His Pro Ser
 50 55 60

342-10PCT.txt

Met Trp Ala Thr Gly Glu Glu Leu Arg Lys Pro Pro Trp Gln Gly Ser
65 70 75 80

Ala Gly Ser Ala Ser Gly Val Glu Glu Leu Thr Gly Lys His Ser Cys
85 90 95

Pro Gly Pro Glu Glu Pro Ala Thr Val Gln Lys Ala Pro Ala
100 105 110

<210> 257
<211> 18
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 257
ttgctgttcc cattcata 18

<210> 258
<211> 19
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 258
gataaagtct gggtcctcc 19

<210> 259
<211> 4231
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 259
gcggccgcct ttgcaagggt gctggacaga tggaactgga agggcagccg tctgccgccc 60
acgaacacct tctcaagcac ttgagtgac cacggcttgc aagctggtgg ctggccccc 120
gagtcccggg ctctgaggca cggccgtcga cttaagcgtt gcatcctgtt acctggagac 180
cctctgagct ctacactgct acttctgccg ctgcttctgc acagagcccg ggcgaggacc 240
cctccaggat gcaggtcccc aacagcaccg gcccgacaa cgcgacgctg cagatgctgc 300
ggaacccggc gatcgcggtg gccctgcccg tgggtgtactc gctggtggcg gcggtcagca 360
tcccgggcaa cctcttctct ctgtgggtgc tgtgccggcg catggggccc agatccccgt 420
cggtcatctt catgatcaac ctgagcgtca cggacctgat gctggccagc gtgttgcctt 480
tccaaatcta ctaccattgc aaccgccacc actgggtatt cgggggtgctg ctttgcaacg 540
tggtgaccgt ggcccttttac gcaaacatgt attccagcat cctcaccatg acctgtatca 600
gcgtggagcg ctctctgggg gtccctgtacc cgctcagctc caagcgctgg cgccgccgctc 660
gttacgcggt ggccgcgtgt gcaggacct ggctgctgct cctgaccgcc ctgtccccgc 720

342-10PCT.txt

tggcgcgcac	cgatctcacc	tacccggtgc	acgccctggg	catcatcacc	tgcttcgacg	780
tcctcaagtg	gacgatgctc	cccagcgtgg	ccatgtgggc	cgtgttcctc	ttcaccatct	840
tcatectgct	gttcctcacc	ccgttcgtga	tcaccgtggc	ttgttacacg	gccaccatcc	900
tcaagctgtt	gcgcacggag	gaggcgcacg	gccgggagca	gcggaggcgc	gcgggtggcc	960
tgcccgcggt	ggtcttgctg	gcctttgtca	cctgcttcgc	ccccaacaac	ttcgtgctcc	1020
tggcgcacat	cgtgagccgc	ctgttctacg	gcaagagcta	ctaccacgtg	tacaagctca	1080
cgctgtgtct	cagctgcctc	aacaactgtc	tggaccctgt	tgtttattac	tttgctcccc	1140
gggaattcca	gctgcgcctg	cgggaatatt	tggtgtgccg	ccgggtgccc	agagacaccc	1200
tggaacacgc	ccgcgagagc	ctcttctccg	ccaggaccac	gtccgtgcgc	tccgaggccg	1260
gtgcgcaccc	tgaagggatg	gaggagacca	ccaggcccg	cctccagagg	caggagagtg	1320
tgttctgagt	cccgggggcg	cagcttgag	agccgggggc	gcagcttga	gatccagggg	1380
cgcattggaga	ggccacggtg	ccagaggttc	agggagaaca	gctgcgttgc	tcccaggcac	1440
tgcaagagcc	cggtggggaa	gggtctccag	gctttattcc	tcccaggcac	tgcaagagca	1500
ccggtgagga	agggctctca	ggcttcactc	agggtagaga	aacaagcaaa	gcccagcagc	1560
gcacaggggtg	cttgttatcc	tgcaaggggt	gcctctgcct	ctctgtgtca	ggggacagct	1620
tggtgtcacca	cgcccggcta	atttttgtat	tttttttagt	agagctgggc	tgtcaccccc	1680
gagctcctta	gacactcctc	acacctgtcc	atacccgagg	gtggatattc	aaccagcccc	1740
accgcctacc	cgactcgggt	tctggatatc	ctccgtgggc	gaactgcgag	ccccattccc	1800
agctcttctc	cctgctgaca	tcgtccctta	gttgtggttc	tggccttctc	cattctcctc	1860
caggggttct	ggtctccgta	gcccgggtga	cgccgaaatt	tctgtttatt	tcactcaggg	1920
gcactgtgggt	tgctgtgggt	ggaattcttc	tttcagagga	gcgcctgggg	ctcctgcaag	1980
tcagctactc	tccgtgccca	cttcccccca	cacacacacc	ccaccctgtt	gctgaccaag	2040
gtgatttttg	gcacatttgt	tctggcctgg	cttggtggga	ccccacccct	attctgcttc	2100
tgtagagccc	tgatagagaa	ggagggtcca	tcaggccctc	ggaacacact	caggcttccc	2160
tgactcagga	caaggaccac	gggaggccca	ggtgcggaaa	ggaggctccg	tgagatgggg	2220
tccagcccat	cccaacacaa	gggtgcagct	tgattcggga	gttccccacc	tcctgcccct	2280
tctccgcgtc	cttttaccct	atggagagcc	tcagccatgg	caagtccatc	tgaggtccag	2340
gaagcaggca	actggcctga	cccatgagac	cgtttgagga	ccaagcagca	gatgcagggt	2400
tggaacccag	gaacctacag	gggtgtcagc	cgtgagccc	cctccctgct	gtgtgggtgg	2460
tgagcaggct	gggtctttgt	ctgtcttctt	ctacacggca	tggtcctgca	ccagcccca	2520
cacctgagct	ggtttagcgc	aaagaagagc	tctgactctc	caggggtgct	gggacatcac	2580
gtggaattgg	atcccaggct	ctcttgggcg	agaaagacca	ttctggagggt	gggagtggga	2640
gagctgcctg	tctgcccacg	ggctctgcgt	ctccgcagtg	ggtggccttg	gatgcccggc	2700
ccctcccttt	ctgtgcactg	gggacgctga	tgagggtga	agctgctgtt	cggaggccct	2760

342-10PCT.txt

```

ctattggtgc ctctctcctg ccgatcatcac tatggcagga aaacagagat ggtttagtaa 2820
tgaattatca ttcccaaacc cgtgtccacc tggaacatca ggatgggacc atgtttgaaa 2880
atcgggtctt tccaaatgta attaatgaag gcgaggccat actgcattta caatgggccc 2940
aatccagtgt ccctatgaga gacggaagag gagacacaga cacaagcag gaggccacat 3000
aaagacagag gcagagactg aagtgatgct gcccgaagcc cagggatgcc tggagtcccc 3060
aggagctggg agaggcagga aggaccctcc cctagagtct ctggaggga ctggatacaa 3120
ttgcagagtg cactaaacag ttgccccaga aagacatgtc ttgttttaa gccccagaacc 3180
tgaaattatt atagatttta ttcggttaata aggaactttg catgtgtaat tacttaagga 3240
tatgaagatg agatttgtct ggattattaa gcaccctaaa tgccatgaca ggtgtccttc 3300
caagagacag aagaggagac acagacacag agcaggagga cacgtggaga cagaggcaga 3360
ctggagtgat gcggccacaa gccagggac acctggagcc cccaggagct gggagaggca 3420
ggaaggatcc tcccctagag cctccagggg gaactggagg atgcgtaaga gaccagaac 3480
ttccacagaa ggaggaaaat taacctctctg cttctctaga ctgttccaaa gctgaaccct 3540
agaaagcaaa gctgatacag aagcatccag gctgcaggag tacaggtcgc aagtgtgag 3600
cgtgggcctt ggggtgtgtct catgggggaa aaaaaactgt gaaaaacctc agagtagcat 3660
cttcacagta acgcacggac gatccctaaa ctgccttgta acaaaaaatg agagcttgag 3720
tcagaggaag ccgagacaat atccttcttc gacaacgtgc gagaaccctg acgtcccca 3780
gcaaaggaag acgttgcaag caggcaaaat gcgtcgattt ttttttttg tcagtatgat 3840
gatttttgca gccacttggc tatggagagc agccgacacc cctcttaca gccgtggatg 3900
tttcttgaa gctgactcag tctgttctt gggttgactt tgagtgaata gataacacag 3960
gtctattgac tcacacacat gttttaagat ggaaaacttt acttctgttc ttggcaggac 4020
atggagagag ggagggattc caaaaagtct cagcctccat caaggcgtgg cagctcatgc 4080
cggtaatctc agcacttttg gaggttcagg cgggaggact gattgagtcc ggggtgtcaa 4140
gggccaacct aggaacaca gtgagaactc atctctgtaa aaaataaaaa taaaacatta 4200
aaaaaaaaca tgagctttga agtgcacagg g 4231

```

<210> 260
 <211> 359
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 260

Met Gln Val Pro Asn Ser Thr Gly Pro Asp Asn Ala Thr Leu Gln Met
 1 5 10 15

Leu Arg Asn Pro Ala Ile Ala Val Ala Leu Pro Val Val Tyr Ser Leu
 20 25 30

Val Ala Ala Val Ser Ile Pro Gly Asn Leu Phe Ser Leu Trp Val Leu
 35 40 45

342-10PCT.txt

Cys Arg Arg Met Gly Pro Arg Ser Pro Ser Val Ile Phe Met Ile Asn
 50 55 60
 Leu Ser Val Thr Asp Leu Met Leu Ala Ser Val Leu Pro Phe Gln Ile
 65 70 75 80
 Tyr Tyr His Cys Asn Arg His His Trp Val Phe Gly Val Leu Leu Cys
 85 90 95
 Asn Val Val Thr Val Ala Phe Tyr Ala Asn Met Tyr Ser Ser Ile Leu
 100 105 110
 Thr Met Thr Cys Ile Ser Val Glu Arg Phe Leu Gly Val Leu Tyr Pro
 115 120 125
 Leu Ser Ser Lys Arg Trp Arg Arg Arg Arg Tyr Ala Val Ala Ala Cys
 130 135 140
 Ala Gly Thr Trp Leu Leu Leu Leu Thr Ala Leu Ser Pro Leu Ala Arg
 145 150 155 160
 Thr Asp Leu Thr Tyr Pro Val His Ala Leu Gly Ile Ile Thr Cys Phe
 165 170 175
 Asp Val Leu Lys Trp Thr Met Leu Pro Ser Val Ala Met Trp Ala Val
 180 185 190
 Phe Leu Phe Thr Ile Phe Ile Leu Leu Phe Leu Ile Pro Phe Val Ile
 195 200 205
 Thr Val Ala Cys Tyr Thr Ala Thr Ile Leu Lys Leu Leu Arg Thr Glu
 210 215 220
 Glu Ala His Gly Arg Glu Gln Arg Arg Arg Ala Val Gly Leu Ala Ala
 225 230 235 240
 Val Val Leu Leu Ala Phe Val Thr Cys Phe Ala Pro Asn Asn Phe Val
 245 250 255
 Leu Leu Ala His Ile Val Ser Arg Leu Phe Tyr Gly Lys Ser Tyr Tyr
 260 265 270
 His Val Tyr Lys Leu Thr Leu Cys Leu Ser Cys Leu Asn Asn Cys Leu
 275 280 285
 Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Ala Ser Arg Glu Phe Gln Leu Arg Leu
 290 295 300
 Arg Glu Tyr Leu Gly Cys Arg Arg Val Pro Arg Asp Thr Leu Asp Thr
 305 310 315 320

342-10PCT.txt

Arg Arg Glu Ser Leu Phe Ser Ala Arg Thr Thr Ser Val Arg Ser Glu
 325 330 335

Ala Gly Ala His Pro Glu Gly Met Glu Gly Ala Thr Arg Pro Gly Leu
 340 345 350

Gln Arg Gln Glu Ser Val Phe
 355

<210> 261
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 261
 cctgttacct ggagaccct 19

<210> 262
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 262
 accagcgagt acaccacg 18

<210> 263
 <211> 717
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 263
 ggccgggctg gggcttcagc gggaggcagc agaggggaag tggtcagcgt ggcgaatgac 60
 ggaagaaact cgcatgtgtc actggatcaa ggacagacag ctcaccaacc gtgacagcac 120
 catactggaa cttcaaaaag ttctgaaaac atgttgtgtc cagagcatga aaattttctg 180
 ctgtcttttg aactttgtct acaaacagtt agaagatgca gcccaagggc tcaccatggg 240
 tggcgatggt gaagaacatg aagaccttac tgctgatagc accatcttca aatttgtgga 300
 agcttataca gagtgggagg tgaagagggt gtcagacaac aatctgataa tgaaacaaac 360
 aaatgtgaag agaagacgct tagatgatgt tggccctgaa ttggaaaagg ctgtctggga 420
 gctcggctgc ccaccagca ttcagtgtct gctacctcct gtctgttatg cttgtgtctg 480
 gttttttcaa gttttaattt tttttttaat tcttagtttt tgtgggtaca tagtaggtgt 540
 atatatttat gggttacatg agatgttttg atacaggcat gcaatatgta ataatacct 600
 catggagaat ggggtacca tcacatcaag cttttatcct ttgtgttaca aacgggtccag 660
 ttagactctt ttagttatta ttaaaatgta caattaaatt atttttgact atagtca 717

342-10PCT.txt

<210> 264
 <211> 171
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 264

Met Thr Glu Glu Thr Arg Ile Val Tyr Trp Ile Lys Asp Arg Gln Leu
 1 5 10 15

Thr Asn Arg Asp Ser Thr Ile Leu Glu Leu Gln Lys Val Leu Lys Thr
 20 25 30

Cys Cys Ala Gln Ser Met Lys Ile Phe Cys Cys Leu Trp Asn Phe Val
 35 40 45

Tyr Lys Gln Leu Glu Asp Ala Ala Gln Gly Leu Thr Met Gly Gly Asp
 50 55 60

Val Glu Glu His Glu Asp Leu Thr Ala Asp Ser Thr Ile Phe Lys Phe
 65 70 75 80

Val Glu Ala Tyr Thr Glu Trp Glu Val Lys Arg Trp Ser Asp Asn Asn
 85 90 95

Leu Ile Met Lys Gln Thr Asn Val Lys Arg Arg Arg Leu Asp Asp Val
 100 105 110

Gly Pro Glu Leu Glu Lys Ala Val Trp Glu Leu Gly Cys Pro Pro Ser
 115 120 125

Ile Gln Cys Leu Leu Pro Pro Val Cys Tyr Ala Cys Val Trp Phe Phe
 130 135 140

Gln Val Leu Ile Phe Phe Leu Ile Leu Ser Phe Cys Gly Tyr Ile Val
 145 150 155 160

Gly Val Tyr Ile Tyr Gly Leu His Glu Met Phe
 165 170

<210> 265
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>
 <223> oligonukleotid

<400> 265
 ttcaacatcg ccacccat

18

<210> 266
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 266

cagcagaggg gaagtgggtca

20

<210> 267

<211> 390

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

atggaagtga tattaccaga caaacctcag gtagatgcac tggcctttct agctgctgtc 60

accatgctgt ggataacgct gcccatgagt ccttttgtag aagcagagaa attggcatgg 120

gatctggagg ttggaggttt agctggacag ccccttaaag ttttactcc acgtaaaaaa 180

ggttctgggg aagtgggtga tgcttctcag tgcgccagca gaagcaatga tggccagcat 240

tcctgcattg gccacagcag agatctctgc tgctacactg ctcagaccct cataatctcc 300

tacacatcaa atgggtctttc tccttttagca actccaccct tccaccctat tcctggaaac 360

tgctacgaca gtgttgatta taaaatatag 390

<210> 268

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Met Glu Val Ile Leu Pro Asp Lys Pro Gln Val Asp Ala Leu Ala Phe
1 5 10 15Leu Ala Ala Val Thr Met Leu Trp Ile Thr Leu Pro Met Ser Pro Phe
20 25 30Ala Glu Ala Glu Lys Leu Ala Trp Asp Leu Glu Val Gly Gly Leu Ala
35 40 45Gly Gln Pro Leu Lys Val Phe Thr Pro Arg Lys Lys Gly Ser Gly Glu
50 55 60Val Gly Asp Ala Ser Gln Ser Pro Ser Arg Ser Asn Asp Gly Gln His
65 70 75 80Ser Cys Ile Gly His Ser Arg Asp Leu Cys Cys Tyr Thr Ala Gln Thr
85 90 95Leu Ile Ile Ser Tyr Thr Ser Asn Gly Leu Ser Pro Leu Ala Thr Pro
100 105 110Pro Phe His Pro Ile Pro Gly Asn Cys Tyr Asp Ser Val Asp Tyr Lys
115 120 125

file

<210> 269
<211> 2856
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 269
atggccaaaa gaaatctcag cactgtgaca gagttcattc ttgtagtctt cacagatcac 60
cctgaactgg cagttccact cttcctagtg tttctcagtt tctatcttgt cacttttctg 120
gggaatgggg ggatgatcat tctaatacaa gtggatgccc aactccacac ccccggtgac 180
ttcttctctga gccaccttgc tttcctggat gcctgctgtg cctcagtaat caccctcag 240
attcttgcca cactggccac agacaagaca gttatctctt atggctgccg tgctgtgcag 300
ttctctttct tcaccatatg tgcaggcaca gagtgttacc tgctgtcagt gatggcctat 360
gaccgctttg ttgccattag caatccactg cactgtaaca tgaccatgac tccagggtacc 420
tgcagggtct ttttggccag tgccttcac tgtgggggtg cagggggccat tctgcatacc 480
acgtgcacct tcacctctc cttctgttgt gacaatcaga tcaacttctt cttctgtgac 540
ctccccccc tgctgaagct cgcctgcagc agcatgacac aaactgagat tgcattctc 600
ctttgtgcaa aatgcatgtt cctagccaat gtcattggtt tctgatctg ctacatgctc 660
attatcagag ccattttgag ggtgaagtcg gcaggaggcc tctgatagc atctgctcat 720
ttcgtatgat atgtatatga gacaggcatc aactacaaca cagtttatgg ctcaggaaag 780
gcagttaggt ggtcctggag gagcctgcgg gaaaccaacc acatgagacc aggaaatact 840
tcaaaactact cagcagccca gctgcatcaa tgcctcatcc agcaagttgg caggtggccc 900
ttgcagagca tgcccttccc cgtttctgca gggccacctt ataagtcagt gcagcctctc 960
cctggagacc cccggcctct cctgtgcac accggattat ttctgacttt gaagatgatg 1020
gggtgtgggc ccaggaggcc cagggacagg aagtctgact tcttcataaa cacagaccct 1080
ggtgcagggt caccagaaga acagagggtg ggatgggaag ggcaccttc cactcctat 1140
accttggggc tgtctctgcc agtcaacttc ggcctgaaat gtccatggtg gacactatct 1200
ggacccccag ctacctgcca acgtccagac ctgcagacac cttctccacc aaaggagata 1260
tgttcatccg ggctgcgacc ccttacacac agcgttgga cagacagaag tcaagttcca 1320
gcagcctccg gagcagccac tatgctgaca aaggggctgc ccgacatcac tgtgggactg 1380
cagatttatg actcctgcat ctcagggatc caggctctgg ggagcaccct ggccctgctg 1440
tccaatcagc ttccaccac aaccaactat gcttgtggct cccagcaaca tctcctgggc 1500
gtgggtggag ggatgacctt cctggagtca gagcccatgt ctgagctgct ctccatctac 1560
agagtccctc agggccaaa actcacaaa aactttgaag taaaagaact tgtctgcaca 1620
tatctggtag gacagcttcc ttatggcctg gtcagttatg acaacagcaa ctttgagtgg 1680
ctggatcagc agctgcagaa gcagatcggg ggcgagggac ttcctgttgg cgctgcgccc 1740

197/223

342-10PCT.txt

```

agccgtgtag ccaggcaaca gtctgatgag gaagctgtgg gaggagtgca gggatacagg 1800
tggtctggat taggggcttc catccaaagt gccagagaag gggcttggca tcgcacaggg 1860
ctggagaaca tgaccactgc ccacctgtct gccttcaaac ttcctgatct aactgccact 1920
taccaagcct acctggcagc caaagccctg tgggttgccct atcagaactt gatgtcctgc 1980
tctgagagag agggaccatt cctgggaggg acgtatgcca atgcatggga agccaggcctt 2040
tctcaggtta acttcaccac caaagcccaa gaagaggttt tcttcgcaa agatggggaa 2100
gtgctgacaa cgtttgacat taaaaacatc tatgtttctc cagacctgtc aggacagaca 2160
gccattgttg gacactttga cttcagagca ccttctggaa aagagcttct gttggatgac 2220
agcgcaattg tctgggcaga aggaccctta aagattagag ctgagagaac cctaagaacc 2280
aagaccacac agcacctctc acatcccaag ctccaggagt cccttcctct gtctgcaacg 2340
aaaaacgtcc tgtggaaacc aggaagtcaa cctattttga gaagtcaaaa tgctgctaca 2400
aaagccttcc ctgaccacaga agagaaatcg caatgtcacc agtttctctt tctcccttca 2460
gatagtgttg catgtcagaa gtgctctgac aaccagtggc ccaatgtgca gaagggcgag 2520
tgcaccccca aaacccttga cttcttgttc tatcacaagc cccttgacac agcgttggtc 2580
gtctgcacag ccctgtctct tctccttgcc ctggccatct taggcattct ccatgttgtc 2640
tgctcctgtg tctgggtgtc cttcatacct gcccatatgc atgcccacag caaagacacc 2700
atggccatgg aggtctttgt catcttggca tcagcaggag gcctcatgtc ctccctcttc 2760
tittccaaat gctacatcat ccttctccat cctgaaaaga acacaaaaga ccaaatgttt 2820
ggccggcatc atcgaagtg ggaaaaactg aagtga 2856

```

<210> 270
 <211> 951
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 270

Met Ala Lys Arg Asn Leu Ser Thr Val Thr Glu Phe Ile Leu Val Val
 1 5 10 15

Phe Thr Asp His Pro Glu Leu Ala Val Pro Leu Phe Leu Val Phe Leu
 20 25 30

Ser Phe Tyr Leu Val Thr Phe Leu Gly Asn Gly Gly Met Ile Ile Leu
 35 40 45

Ile Gln Val Asp Ala Gln Leu His Thr Pro Val Tyr Phe Phe Leu Ser
 50 55 60

His Leu Ala Phe Leu Asp Ala Cys Cys Ala Ser Val Ile Thr Pro Gln
 65 70 75 80

Ile Leu Ala Thr Leu Ala Thr Asp Lys Thr Val Ile Ser Tyr Gly Cys
 85 90 95

Arg Ala Val Gln Phe Ser Phe Phe Thr Ile Cys Ala Gly Thr Glu Cys
 100 105 110
 Tyr Leu Leu Ser Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Ile Ser Asn
 115 120 125
 Pro Leu His Cys Asn Met Thr Met Thr Pro Gly Thr Cys Arg Val Phe
 130 135 140
 Leu Ala Ser Ala Phe Ile Cys Gly Val Ser Gly Ala Ile Leu His Thr
 145 150 155 160
 Thr Cys Thr Phe Thr Leu Ser Phe Cys Cys Asp Asn Gln Ile Asn Phe
 165 170 175
 Phe Phe Cys Asp Leu Pro Pro Leu Leu Lys Leu Ala Cys Ser Ser Met
 180 185 190
 Thr Gln Thr Glu Ile Val Ile Leu Leu Cys Ala Lys Cys Met Phe Leu
 195 200 205
 Ala Asn Val Met Val Ile Leu Ile Cys Tyr Met Leu Ile Ile Arg Ala
 210 215 220
 Ile Leu Arg Val Lys Ser Ala Gly Gly Leu Leu Ile Ala Ser Ala His
 225 230 235 240
 Phe Asp Ala Tyr Val Tyr Glu Thr Gly Ile Asn Tyr Asn Thr Val Tyr
 245 250 255
 Gly Ser Gly Lys Ala Val Gly Trp Ser Trp Arg Ser Leu Arg Glu Thr
 260 265 270
 Asn His Met Arg Pro Gly Asn Thr Ser Lys His Ser Ala Ala Gln Leu
 275 280 285
 His Gln Cys Leu Ile Gln Gln Val Gly Arg Trp Pro Leu Gln Ser Met
 290 295 300
 Pro Phe Pro Val Ser Ala Gly Pro Pro Tyr Lys Ser Val Gln Pro Leu
 305 310 315 320
 Pro Gly Asp Pro Arg Pro Leu Leu Cys Ile Thr Gly Leu Phe Leu Thr
 325 330 335
 Leu Lys Met Met Gly Cys Gly Pro Arg Arg Pro Arg Asp Arg Lys Ser
 340 345 350
 Asp Phe Phe Ile Asn Thr Asp Pro Gly Ala Gly Ser Pro Glu Glu Gln
 355 360 365

Arg Cys Gly Trp Glu Gly His Pro Ser His Ser Tyr Thr Leu Gly Leu
 370 375 380
 Ser Leu Pro Val Asn Phe Gly Leu Lys Cys Pro Trp Trp Thr Leu Ser
 385 390 395 400
 Gly Pro Pro Ala Thr Cys Gln Arg Pro Asp Leu Gln Thr Pro Ser Pro
 405 410 415
 Pro Lys Glu Ile Cys Ser Ser Gly Leu Arg Pro Leu Thr His Ser Ala
 420 425 430
 Gly Pro Asp Arg Ser Gln Val Pro Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr Met
 435 440 445
 Leu Thr Lys Gly Leu Pro Asp Ile Thr Val Gly Leu Gln Ile Tyr Asp
 450 455 460
 Ser Cys Ile Ser Gly Ile Gln Ala Leu Gly Ser Thr Leu Ala Leu Leu
 465 470 475 480
 Ser Asn Gln Leu Pro Pro Thr Thr Asn Tyr Ala Cys Gly Ser Gln Gln
 485 490 495
 His Leu Leu Gly Val Val Gly Gly Met Thr Phe Leu Glu Ser Glu Pro
 500 505 510
 Met Ser Glu Leu Leu Ser Ile Tyr Arg Val Pro Gln Gly Gln Arg Leu
 515 520 525
 Thr Lys Asn Phe Glu Val Lys Glu Leu Val Cys Thr Tyr Leu Val Gly
 530 535 540
 Gln Leu Pro Tyr Gly Leu Val Ser Tyr Asp Asn Ser Asn Phe Glu Trp
 545 550 555 560
 Leu Asp Gln Gln Leu Gln Lys Gln Ile Gly Gly Glu Gly Leu Pro Val
 565 570 575
 Gly Ala Ala Pro Ser Arg Val Ala Arg Gln Gln Ser Asp Glu Glu Ala
 580 585 590
 Val Gly Gly Val Gln Gly Tyr Arg Trp Ser Gly Leu Gly Ala Ser Ile
 595 600 605
 Gln Ser Ala Arg Glu Gly Ala Trp His Arg Thr Gly Leu Glu Asn Met
 610 615 620
 Thr Thr Ala His Leu Ser Ala Phe Lys Leu Pro Asp Leu Thr Ala Thr
 625 630 635 640

342-10PCT.txt

Tyr Gln Ala Tyr Leu Ala Ala Lys Ala Leu Trp Val Ala Tyr Gln Asn
 645 650 655
 Leu Met Ser Cys Ser Glu Arg Glu Gly Pro Phe Leu Gly Gly Thr Tyr
 660 665 670
 Ala Asn Ala Trp Glu Ala Arg Leu Ser Gln Val Asn Phe Thr Thr Lys
 675 680 685
 Ala Gln Glu Glu Val Phe Phe Ala Lys Asp Gly Glu Val Leu Thr Thr
 690 695 700
 Phe Asp Ile Lys Asn Ile Tyr Val Leu Pro Asp Leu Ser Gly Gln Thr
 705 710 715 720
 Ala Ile Val Gly His Phe Asp Phe Arg Ala Pro Ser Gly Lys Glu Leu
 725 730 735
 Leu Leu Asp Asp Ser Ala Ile Val Trp Ala Glu Gly Pro Leu Lys Ile
 740 745 750
 Arg Ala Glu Arg Thr Leu Arg Thr Lys Thr Thr Gln His Leu Ser His
 755 760 765
 Pro Lys Leu Gln Glu Ser Leu Pro Leu Ser Ala Thr Lys Asn Val Leu
 770 775 780
 Trp Lys Pro Gly Ser Gln Pro Tyr Leu Arg Ser Gln Asn Ala Ala Thr
 785 790 795 800
 Lys Ala Phe Pro Asp Pro Glu Glu Lys Ser Gln Cys His Gln Phe Leu
 805 810 815
 Phe Leu Pro Ser Asp Ser Val Ala Cys Gln Lys Cys Ser Asp Asn Gln
 820 825 830
 Trp Pro Asn Val Gln Lys Gly Glu Cys Ile Pro Lys Thr Leu Asp Phe
 835 840 845
 Leu Phe Tyr His Lys Pro Leu Asp Thr Ala Leu Ala Val Cys Thr Ala
 850 855 860
 Leu Leu Phe Leu Leu Ala Leu Ala Ile Leu Gly Ile Phe His Val Val
 865 870 875 880
 Cys Ser Cys Val Trp Val Ser Phe Ile Pro Ala His Met His Ala His
 885 890 895
 Ser Lys Asp Thr Met Ala Met Glu Val Phe Val Ile Leu Ala Ser Ala
 900 905 910

342-10PCT.txt

Gly Gly Leu Met Ser Ser Leu Phe Phe Ser Lys Cys Tyr Ile Ile Leu
 915 920 925

Leu His Pro Glu Lys Asn Thr Lys Asp Gln Met Phe Gly Arg His His
 930 935 940

Arg Lys Trp Glu Lys Leu Lys
 945 950

<210> 271
 <211> 956
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 271
 gccgcgctgt atggggccag cggacatttc gccccaggca ccactgtgcc cctggccctg 60
 ccacctggtg gcaatggctc agccacacct gacaatggca ccacccttg ggccgagggc 120
 tggcggcagt tgctgggcct actccccgag cacatggcgg agaagctgtg tgaggcctgg 180
 gcctttgggc agagccacca gacgggcgtc gtggcactgg gcctactcac ctgcctgtg 240
 gcaatgctgc tggctggccg catcaggctc cggaggatcg atgccttctg cacctgcctg 300
 tgggccctgc tgctggggct gcacctggct gagcagcacc tgcaggccgc ctgccttagc 360
 tggctagaca cgctcaagtt cagcaccaca tctttgtgct gcctggttgg cttcacggcg 420
 gctgtggcca caaggaaggc aacgggcccc cggaggttcc ggccccgaag gttcttccca 480
 ggagactctg ccggcctttt cccaccagc cccagcttgg ccattccctca cccgagtgtc 540
 ggaggctctc cagcgtctct gtcatcccc agcccgcccc gcttcttgc cctcgccaac 600
 caagcagctc ttccggtctc ctgcacggac ctcaccctcc tcatttgcct ggccgcctca 660
 gccgggccct ctctctggga accataccct ctctgactcg agcagactcc ggctatctgt 720
 tcagcggtag ccgcccacca tctcaggtgt ctgatctgg gggagtttcc tgttttcaga 780
 ttacttctct cttcttgtcg gggaaactgc cctccgtcc catcctttcc cagggccttc 840
 cgggggcggc tcggtgggac tccagtccgg ctctctggcc acgggaggcc ctcatcagcc 900
 tgccggtcaa cctgagggac gaagtgtggt gtccggcacc cctggagagg cccaaa 956

<210> 272
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 272

Ala Ala Leu Tyr Gly Ala Ser Gly His Phe Ala Pro Gly Thr Thr Val
 1 5 10 15

Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly Ser Ala Thr Pro Asp Asn
 20 25 30

342-10PCT.txt

Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg Gln Leu Leu Gly Leu Leu
 35 40 45

Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu Ala Trp Ala Phe Gly Gln
 50 55 60

Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly Leu Leu Thr Cys Leu Leu
 65 70 75 80

Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu Arg Arg Ile Asp Ala Phe
 85 90 95

Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly Leu His Leu Ala Glu Gln
 100 105 110

His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu Asp Thr Leu Lys Phe Ser
 115 120 125

Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe Thr Ala Ala Val Ala Thr
 130 135 140

Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg Pro Arg Arg Phe Phe Pro
 145 150 155 160

Gly Asp Ser Ala Gly Leu Phe Pro Thr Ser Pro Ser Leu Ala Ile Pro
 165 170 175

His Pro Ser Val Gly Gly Ser Pro Ala Ser Leu Phe Ile Pro Ser Pro
 180 185 190

Pro Ser Phe Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ala Ala Leu Pro Val Ser Ser
 195 200 205

Thr Asp Leu Thr Leu Leu Ile Cys Leu Ala Ala Ser Ala Gly Pro Ser
 210 215 220

Leu Trp Glu Pro Tyr Pro Leu
 225 230

<210> 273
 <211> 1806
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 273
 gagggaggcgc gcgtcgccgc ccgcggtccc gcctgcggcc cgcgcccccg gcgtcaccgc 60
 ctctgcccgc cctgcccgcg tgcgcgctg ccgcctacc cgcctaccg cctaccgcg 120
 taccgccctg ccggcctgcc gtccttcac gcggagagcc atggagggag tgagcgcgct 180
 gctggcccgc tgccccacgg ccggcctggc cggcggcctg ggggtcacgg cgtgcgcgc 240
 ggccggcggtg ttgctctacc ggatcgcgcg gaggatgaag ccaacgcaca cgatgggtcaa 300

342-10PCT.txt

```

ctgctggttc tgcaaccagg atacgctggt gccctatggg aaccgcaact gctgggactg 360
tccccactgc gagcagtaca acggcttcca ggagaacggc gactacaaca agccgatccc 420
cgcccagtag ttggagcacc tgaaccacgt ggtgagcagc gcgcccagcc tgcgcgaccc 480
ttcgcagccg cagcagtggg tgagcagcca agtcctgctg tgcaagaggt gcaaccacca 540
ccagaccacc aagatcaagc agctggccgc cttcgctccc cgcgaggagg gcaggtatga 600
cgaggagggtc gaggtgtacc ggcatcacct ggagcagatg tacaagctgt gccggccgtg 660
ccaagcggct gtggagtact acatcaagca ccagaaccgc cagctgcgcg ccctgttgct 720
cagccaccag ttcaagcgcc gggaggccga ccagaccac gcacagaact tctcctccgc 780
cgtgaagtcc ccggtccagg tcatcctgct ccgtgccctc gccttcctgg cctgcgcctt 840
cctactgacc accgcgctgt atggggccag cggacacttc gcccaggca ccactgtgcc 900
cctggccctg ccacctggtg gcaatggctc agccacacct gacaatggca ccacccctgg 960
ggccgagggc tggcggcagt tgctgggcct actccccgag cacatggcgg agaagctgtg 1020
tgaggccttg gcccttgggc agagccacca gacgggcgtc gtggcactgg gcctactcac 1080
ctgcctgctg gcaatgctgc tggctggccg catcaggctc cggaggatcg atgccttctg 1140
cacctgcctg tgggccctgc tgctggggct gcacctggct gagcagcacc tgcaggccgc 1200
ctcgcctagc tggctagaca cgctcaagtt cagcaccaca tctttgtgct gcctggttgg 1260
cttcacggcg gctgtggcca caaggaaggc aacgggcccc cggagggttc ggccccgaag 1320
gttcttccca ggagactctg ccggcctttt ccccaccagc ccagcttgg ccatccctca 1380
cccagagtgc ggaggctctc cagcgtctct gttcatccc agcccgccca gcttcctgcc 1440
cctcgccaac caagcagctc ttccggtctc ctcgacggac ctcacccctc tcatttgctt 1500
ggccgcctca gccgggccct ctctctggga accataccct ctctgactcg agcagactcc 1560
ggctatctgt tcagcggtag ccgcccacca tctcagggtg ctcgatctgg gggagtttcc 1620
tgttttcaga ttacttctct cttcttgctg gggaaagctg ccctccgtcc catcctttcc 1680
cagggccttc cgggggcggc tcggtgggcc tccagtccgg ctctctggcc acgggagggc 1740
ctcatcagcc tgccggtcaa cctgagggac gaagtgtgtt gtccggcacc cctggagagg 1800
cccaaa 1806

```

<210> 274
 <211> 461
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 274

Met Glu Gly Val Ser Ala Leu Leu Ala Arg Cys Pro Thr Ala Gly Leu
 1 5 10 15

Ala Gly Gly Leu Gly Val Thr Ala Cys Ala Ala Ala Gly Val Leu Leu
 20 25 30

204/223

342-10PCT.txt

Tyr Arg Ile Ala Arg Arg Met Lys Pro Thr His Thr Met Val Asn Cys
 35 40 45

Trp Phe Cys Asn Gln Asp Thr Leu Val Pro Tyr Gly Asn Arg Asn Cys
 50 55 60

Trp Asp Cys Pro His Cys Glu Gln Tyr Asn Gly Phe Gln Glu Asn Gly
 65 70 75 80

Asp Tyr Asn Lys Pro Ile Pro Ala Gln Tyr Leu Glu His Leu Asn His
 85 90 95

Val Val Ser Ser Ala Pro Ser Leu Arg Asp Pro Ser Gln Pro Gln Gln
 100 105 110

Trp Val Ser Ser Gln Val Leu Leu Cys Lys Arg Cys Asn His His Gln
 115 120 125

Thr Thr Lys Ile Lys Gln Leu Ala Ala Phe Ala Pro Arg Glu Glu Gly
 130 135 140

Arg Tyr Asp Glu Glu Val Glu Val Tyr Arg His His Leu Glu Gln Met
 145 150 155 160

Tyr Lys Leu Cys Arg Pro Cys Gln Ala Ala Val Glu Tyr Tyr Ile Lys
 165 170 175

His Gln Asn Arg Gln Leu Arg Ala Leu Leu Leu Ser His Gln Phe Lys
 180 185 190

Arg Arg Glu Ala Asp Gln Thr His Ala Gln Asn Phe Ser Ser Ala Val
 195 200 205

Lys Ser Pro Val Gln Val Ile Leu Leu Arg Ala Leu Ala Phe Leu Ala
 210 215 220

Cys Ala Phe Leu Leu Thr Thr Ala Leu Tyr Gly Ala Ser Gly His Phe
 225 230 235 240

Ala Pro Gly Thr Thr Val Pro Leu Ala Leu Pro Pro Gly Gly Asn Gly
 245 250 255

Ser Ala Thr Pro Asp Asn Gly Thr Thr Pro Gly Ala Glu Gly Trp Arg
 260 265 270

Gln Leu Leu Gly Leu Leu Pro Glu His Met Ala Glu Lys Leu Cys Glu
 275 280 285

Ala Trp Ala Phe Gly Gln Ser His Gln Thr Gly Val Val Ala Leu Gly
 290 295 300

342-10PCT.txt

Leu Leu Thr Cys Leu Leu Ala Met Leu Leu Ala Gly Arg Ile Arg Leu
 305 310 315 320

Arg Arg Ile Asp Ala Phe Cys Thr Cys Leu Trp Ala Leu Leu Leu Gly
 325 330 335

Leu His Leu Ala Glu Gln His Leu Gln Ala Ala Ser Pro Ser Trp Leu
 340 345 350

Asp Thr Leu Lys Phe Ser Thr Thr Ser Leu Cys Cys Leu Val Gly Phe
 355 360 365

Thr Ala Ala Val Ala Thr Arg Lys Ala Thr Gly Pro Arg Arg Phe Arg
 370 375 380

Pro Arg Arg Phe Phe Pro Gly Asp Ser Ala Gly Leu Phe Pro Thr Ser
 385 390 395 400

Pro Ser Leu Ala Ile Pro His Pro Ser Val Gly Gly Ser Pro Ala Ser
 405 410 415

Leu Phe Ile Pro Ser Pro Pro Ser Phe Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ala
 420 425 430

Ala Leu Pro Val Ser Ser Thr Asp Leu Thr Leu Leu Ile Cys Leu Ala
 435 440 445

Ala Ser Ala Gly Pro Ser Leu Trp Glu Pro Tyr Pro Leu
 450 455 460

<210> 275
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (460)..(461)
 <223> any

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (530)..(531)
 <223> any

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (574)..(575)
 <223> any

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (577)..(578)
 <223> any

206/223
342-10PCT.txt

```
<400> 275
tcaagtctga cttgcatcta cactgcgggc aagatgcggc tgcaagaccg catcgccacg      60
ttctttcttcc caaaaggcat gatgctcacc acggctgcgc tgatgctctt cttcttacac      120
ctgggcatct tcatcagaga cgtgcacaac ttctgcatca cctaccacta tgaccacatg      180
agcttttact acacggtcgt cctgatgttc tcccagggtga tcagcatctg ctgggctgcc      240
atgggggtcac tctatgctga gatgacagaa aacaagtacy tctgcttctc cgccctgacc      300
atcctgagtg agtggcagga gggggagggt gcaagagggg gcggggagct ttggaaccct      360
gagatgtggc aaggagtagc cagggaaggg tactggggct catggggggc tctgtcccc      420
gcccagtgtc caacggagcc atgctcttca accgcctgtn cttggagttt ctggccatcg      480
agtaccggga ggagcaccac tgaggcctgg ggagtcggaa cagggctaah gagggggaag      540
caaaaggctg cctcgggtgt ttttaataaag ctgntgntta tttccaaaaa aaaaaaaaaa      600
```

```
<210> 276
<211> 174
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (128)..(129)
<223> i
```

```
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (151)..(152)
<223> any
```

```
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (166)..(168)
<223> any
```

```
<400> 276
Met Met Leu Thr Thr Ala Ala Leu Met Leu Phe Phe Leu His Leu Gly
1          5          10          15

Ile Phe Ile Arg Asp Val His Asn Phe Cys Ile Thr Tyr His Tyr Asp
20          25          30

His Met Ser Phe His Tyr Thr Val Val Leu Met Phe Ser Gln Val Ile
35          40          45

Ser Ile Cys Trp Ala Ala Met Gly Ser Leu Tyr Ala Glu Met Thr Glu
50          55          60

Asn Lys Tyr Val Cys Phe Ser Ala Leu Thr Ile Leu Ser Glu Trp Gln
65          70          75          80
```

207/223

342-10PCT.txt

Glu Gly Glu Gly Ala Arg Gly Ser Gly Glu Leu Trp Asn Pro Glu Met
85 90 95

Trp Gln Gly Val Ala Arg Glu Gly Tyr Trp Gly Ser Trp Gly Ala Leu
100 105 110

Ser Pro Ala Gln Cys Ser Thr Glu Pro Cys Ser Ser Thr Ala Cys Xaa
115 120 125

Trp Ser Phe Trp Pro Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr Thr Glu Ala Trp
130 135 140

Gly Val Gly Thr Gly Leu Xaa Arg Gly Lys Gln Lys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160

Val Leu Ile Lys Leu Xaa Xaa Ile Ser Lys Lys Lys Lys Lys
165 170

<210> 277
<211> 457
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 277
aaacactgca ggctacgaat cggctcattgc atagggttttc catgaatcag gaagattcag 60
tcctggtaaa ttcatgccca ggaacatcgc tgccactgct attattctag cagctgttcc 120
catactccaa tgagtccagt taaacatttg ccttcttggg tcatgtaaag gtggcctgaa 180
gactgccaga agaggtgaa gaactgccaa agtcatcact atacagccga ggtatgggtg 240
gtaacctgca tgcctactcc agcctcccct gtatataaac ggcataacaa aagcaatgca 300
ggtgaggaca gttgtggtga acatgagcat ccgatgcacc tgaaaccaag ctgcttcacc 360
aagcaagaaa gcttttgacc aaactggctt gaagaaccgg gcaaccagta cacctatgct 420
aacagtagtc atccatgcca caaacattaa ggcacca 457

<210> 278
<211> 144
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

Met Phe Val Ala Trp Met Thr Thr Val Ser Ile Gly Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Arg Phe Phe Lys Pro Val Trp Ser Lys Ala Phe Leu Leu Gly Glu Ala
20 25 30

Ala Trp Phe Gln Val His Arg Met Leu Met Phe Thr Thr Thr Val Leu
35 40 45

Thr Cys Ile Ala Phe Val Met Pro Phe Ile Tyr Arg Gly Gly Trp Ser
50 55 60

Arg His Ala Gly Tyr His Pro Tyr Leu Gly Cys Ile Val Met Thr Leu
65 70 75 80

Ala Val Leu Gln Pro Leu Leu Ala Val Phe Arg Pro Pro Leu His Asp
85 90 95

Pro Arg Arg Gln Met Phe Asn Trp Thr His Trp Ser Met Gly Thr Ala
100 105 110

Ala Arg Ile Ile Ala Val Ala Ala Met Phe Leu Gly Met Asn Leu Pro
115 120 125

Gly Leu Asn Leu Pro Asp Ser Trp Lys Thr Tyr Ala Met Thr Asp Ser
130 135 140

<210> 279
<211> 293
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 279
 tttttttttt tttttttaag gctgaagcaa ataggaacgt atatttctca tgaatccaaa 60
 gcaaagacac aggaagtgtt ggcattcttt tgggtggctgg tagctcttga ccttctcttc 120
 aagggttgcca catgccttag cagcagctca tgacttcacg ttctcaccgt attcgaaggg 180
 aggaagcatg gagtagctgg cagctgcgtt tgacacagac tgccctcgga ccccttctcc 240
 gcgcagtgcg actcgcaatt gtctggagca cgttggcagc agccctcggtg ccg 293

<210> 280
<211> 45
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Arg His Glu Gly Cys Cys Gln Arg Ala Pro Asp Asn Cys Glu Ser His
1 5 10 15

Cys Ala Glu Lys Gly Ser Glu Gly Ser Leu Cys Gln Thr Gln Leu Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Cys Phe Leu Pro Ser Asn Thr Val Arg Thr
35 40 45

<210> 281
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Cys Gln Lys Gln Arg Asn Trp His Gly Ile Trp Arg Leu Glu Val
1 5 10 15

342-10PCT.txt

<210> 282
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Met Ala Lys Gln Gly Glu Met Asn Thr Ser Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 283
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Pro Lys Arg Gly Gly Arg Ala Gly Arg Glu His Ser Cys
1 5 10

<210> 284
<211> 91
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser Ser Asn Ser Thr Ala Leu
1 5 10 15

Ala Leu Val Arg Pro Ser Ser Ser Gly Leu Ile Asn Ser Asn Thr Asp
20 25 30

Asn Asn Leu Ala Val Tyr Asp Leu Ser Arg Asp Ile Leu Asn Asn Phe
35 40 45

Pro His Ser Ile Ala Arg Gln Lys Arg Ile Leu Val Asn Leu Ser Met
50 55 60

Val Glu Asn Lys Leu Val Glu Leu Glu His Thr Leu Leu Ser Lys Gly
65 70 75 80

Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser Thr
85 90

<210> 285
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

Cys Lys Tyr Arg Arg Phe Gln Arg Asn Thr Gly Glu Met Ser Ser
1 5 10 15

<210> 286
<211> 14
<212> PRT

342-10PCT.txt

<213> Homo sapiens

<400> 286

Cys Lys Gly Phe Arg Gly Ala Ser Pro His Arg Lys Ser Thr
 1 5 10

<210> 287

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

Met Ala Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr Lys
 1 5 10 15

Ser Leu Asn

<210> 288

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Ala Pro Pro Ser Cys Arg Glu Cys Tyr Gln Ser Leu His Tyr Arg Gly
 1 5 10 15

Glu Met Gln Gln Tyr Phe Thr Tyr His Thr His Ile Glu Arg Ser Cys
 20 25 30

Tyr Gly Asn Leu Ile Glu Glu Cys Val Glu Ser Gly Lys Ser Tyr Tyr
 35 40 45

Lys Val Lys Asn Leu Gly Val Cys Gly Ser Arg Asn Gly Ala Ile Cys
 50 55 60

Pro Arg Gly Lys Gln Trp Leu Cys Phe Thr Lys Ile Gly Gln Trp Gly
 65 70 75 80

Val Asn Thr Gln Val Leu Glu Asp Ile Lys Arg Glu Gln Ile Ile Ala
 85 90 95

Lys Ala Lys Ala Ser Lys Pro Thr Thr Pro Pro Glu Asn Arg Pro Arg
 100 105 110

His phe His Ser phe Ile Gln Lys Leu
 115 120

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

342-10PCT.txt

Cys Glu Asn Arg Pro Arg His Phe His Ser Phe Ile Gln Lys Leu
 1 5 10 15

<210> 290
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 290

Cys Ile Tyr Pro Thr Thr Phe Tyr Thr Ser Leu Pro Thr
 1 5 10

<210> 291
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 291

Cys Lys Glu Asp Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys
 1 5 10

<210> 292
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 292

Ala Leu Gly Thr Arg Leu Ser Gln His Thr Asp Val
 1 5 10

<210> 293
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 293

Asp Phe Asn Cys Pro Cys Leu Val His Tyr Asn
 1 5 10

<210> 294
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 294

Ser Ser Ser Val Asp Pro Glu Lys Phe Leu Asp Phe Ala Asn Met Thr
 1 5 10 15

Pro Ser Gln Val Gln Leu Phe Leu Ala Lys Val Pro Cys Lys Glu Asp
 20 25 30

Glu Leu Val Arg Asp Ser Pro Ala Arg Lys Ala Val Ser Arg Tyr Leu
 35 40 45

342-10PCT.txt

Arg Cys Leu Ser Gln
50

<210> 295
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 295

Arg Cys Leu Arg Pro Cys Phe Asp Gln Thr Val Phe Leu Gln Arg Arg
 1 5 10 15

Tyr Trp Ser Asn Tyr Val Asp Leu Glu Gln Lys Leu Phe Asp Glu Thr
 20 25 30

Cys Cys Glu His Ala Arg Asp Phe Ala His Arg Cys Val Leu His Phe
 35 40 45

Phe Ala Ser Met Arg Ser Glu Leu Gln Ala Arg Gly Leu Arg Arg Gly
 50 55 60

Asn Ala Gly Arg Arg Leu Glu Leu Pro Ala Val Pro Glu Pro Pro Glu
 65 70 75 80

Gly Leu Asp Ser Gly Ser Gly Lys Ala His Leu Arg Ala Ile Ser Ser
 85 90 95

Arg Glu Gln Val Asp Arg Leu Leu Ser Thr Trp Tyr Ser Ser Lys Pro
 100 105 110

Pro Leu Asp Leu Ala Ala Ser Pro Gly Leu Cys Gly Gly Gly Leu Ser
 115 120 125

His Arg Ala Pro Thr Leu Ala Leu Gly Thr Arg Leu Ser Gln His Thr
 130 135 140

Asp Val
 145

<210> 296
 <211> 1035
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 296

Met Pro Cys Gly Phe Ser Pro Ser Pro Val Ala His His Leu Val Pro
 1 5 10 15

Gly Pro Pro Asp Thr Pro Ala Gln Gln Leu Arg Cys Gly Trp Thr Val
 20 25 30

Gly Gly Trp Leu Leu Ser Leu Val Arg Gly Leu Leu Pro Cys Leu Pro
 35 40 45

342-10PCT.txt

Pro Gly Ala Arg Thr Ala Glu Gly Pro Ile Met Val Leu Ala Gly Pro
 50 55 60

Leu Ala Val Ser Leu Leu Leu Pro Ser Leu Thr Leu Leu Val Ser His
 65 70 75 80

Leu Ser Ser Ser Gln Asp Val Ser Ser Glu Pro Ser Ser Glu Gln Gln
 85 90 95

Leu Cys Ala Leu Ser Lys His Pro Thr Val Ala Phe Glu Asp Leu Gln
 100 105 110

Pro Trp Val Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Ala Arg Asp Phe Ser Gln
 115 120 125

Leu Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile Val Gly Ala Arg Asn
 130 135 140

Tyr Leu Phe Arg Leu Ser Leu Ala Asn Val Ser Leu Leu Gln Ala Thr
 145 150 155 160

Glu Trp Ala Ser Ser Glu Asp Thr Arg Arg Ser Cys Gln Ser Lys Gly
 165 170 175

Lys Thr Glu Glu Glu Cys Gln Asn Tyr Val Arg Val Leu Ile Val Ala
 180 185 190

Gly Arg Lys Val Phe Met Cys Gly Thr Asn Ala Phe Ser Pro Met Cys
 195 200 205

Thr Ser Arg Gln Val Gly Asn Leu Ser Arg Thr Ile Glu Lys Ile Asn
 210 215 220

Gly Val Ala Arg Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val
 225 230 235 240

Ile Ser Ser Gln Gly Glu Leu Tyr Ala Ala Thr Val Ile Asp Phe Ser
 245 250 255

Gly Arg Asp Pro Ala Ile Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Gly Pro Pro Leu
 260 265 270

Arg Thr Ala Gln Tyr Asn Ser Lys Trp Leu Asn Glu Pro Asn Phe Val
 275 280 285

Ala Ala Tyr Asp Ile Gly Leu Phe Ala Tyr Phe Phe Leu Arg Glu Asn
 290 295 300

Ala Val Glu His Asp Cys Gly Arg Thr Val Tyr Ser Arg Val Ala Arg
 305 310 315 320

342-10PCT.txt

Val Cys Lys Asn Asp Val Gly Gly Arg Phe Leu Leu Glu Asp Thr Trp
 325 330 335
 Thr Thr Phe Met Lys Ala Arg Leu Asn Cys Ser Arg Pro Gly Glu Val
 340 345 350
 Pro Phe Tyr Tyr Asn Glu Leu Gln Ser Ala Phe His Leu Pro Glu Gln
 355 360 365
 Asp Leu Ile Tyr Gly Val Phe Thr Thr Asn Val Asn Ser Ile Ala Ala
 370 375 380
 Ser Ala Val Cys Ala Phe Asn Leu Ser Ala Ile Ser Gln Ala Phe Asn
 385 390 395 400
 Gly Pro Phe Arg Tyr Gln Glu Asn Pro Arg Ala Ala Trp Leu Pro Ile
 405 410 415
 Ala Asn Pro Ile Pro Asn Phe Gln Cys Gly Thr Leu Pro Glu Thr Gly
 420 425 430
 Pro Asn Glu Asn Leu Thr Glu Arg Ser Leu Gln Asp Ala Gln Arg Leu
 435 440 445
 Phe Leu Met Ser Glu Ala Val Gln Pro Val Thr Pro Glu Pro Cys Val
 450 455 460
 Thr Gln Asp Ser Val Arg Phe Ser His Leu Val Val Asp Leu Val Gln
 465 470 475 480
 Ala Lys Asp Thr Leu Tyr His Val Leu Tyr Ile Gly Thr Glu Ser Gly
 485 490 495
 Thr Ile Leu Lys Ala Leu Ser Thr Ala Ser Arg Ser Leu His Gly Cys
 500 505 510
 Tyr Leu Glu Glu Leu His Val Leu Pro Pro Gly Arg Arg Glu Pro Leu
 515 520 525
 Arg Ser Leu Arg Ile Leu His Ser Ala Arg Ala Leu Phe Val Gly Leu
 530 535 540
 Arg Asp Gly Val Leu Arg Val Pro Leu Glu Arg Cys Ala Ala Tyr Arg
 545 550 555 560
 Ser Gln Gly Ala Cys Leu Gly Ala Arg Asp Pro Tyr Cys Gly Trp Asp
 565 570 575
 Gly Lys Gln Gln Arg Cys Ser Thr Leu Glu Asp Ser Ser Asn Met Ser
 580 585 590

Leu Trp Thr Gln Asn Ile Thr Ala Cys Pro Val Arg Asn Val Thr Arg
 595 600 605
 Asp Gly Gly Phe Gly Pro Trp Ser Pro Trp Gln Pro Cys Glu His Leu
 610 615 620
 Asp Gly Asp Asn Ser Gly Ser Cys Leu Cys Arg Ala Arg Ser Cys Asp
 625 630 635 640
 Ser Pro Arg Pro Arg Cys Gly Gly Leu Asp Cys Leu Gly Pro Ala Ile
 645 650 655
 His Ile Ala Asn Cys Ser Arg Asn Gly Ala Trp Thr Pro Trp Ser Ser
 660 665 670
 Trp Ala Leu Cys Ser Thr Ser Cys Gly Ile Gly Phe Gln Val Arg Gln
 675 680 685
 Arg Ser Cys Ser Asn Pro Ala Pro Arg His Gly Gly Arg Ile Cys Val
 690 695 700
 Gly Lys Ser Arg Glu Glu Arg Phe Cys Asn Glu Asn Thr Pro Cys Pro
 705 710 715 720
 Val Pro Ile Phe Trp Ala Ser Trp Gly Ser Trp Ser Lys Cys Ser Ser
 725 730 735
 Asn Cys Gly Gly Gly Met Gln Ser Arg Arg Arg Ala Cys Glu Asn Gly
 740 745 750
 Asn Ser Cys Leu Gly Cys Gly Val Glu Phe Lys Thr Cys Asn Pro Glu
 755 760 765
 Gly Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr Pro Trp Leu Pro
 770 775 780
 Val Asn Val Thr Gln Gly Gly Ala Arg Gln Glu Gln Arg Phe Arg Phe
 785 790 795 800
 Thr Cys Arg Ala Pro Leu Ala Asp Pro His Gly Leu Gln Phe Gly Arg
 805 810 815
 Arg Arg Thr Glu Thr Arg Thr Cys Pro Ala Asp Gly Ser Gly Ser Cys
 820 825 830
 Asp Thr Asp Ala Leu Val Glu Val Leu Leu Arg Ser Gly Ser Thr Ser
 835 840 845
 Pro His Thr Val Ser Gly Gly Trp Ala Ala Trp Gly Pro Trp Ser Ser
 850 855 860

342-10PCT.txt

Cys Ser Arg Asp Cys Glu Leu Gly Phe Arg Val Arg Lys Arg Thr Cys
865 870 875 880

Thr Asn Pro Glu Pro Arg Asn Gly Gly Leu Pro Cys Val Gly Asp Ala
885 890 895

Ala Glu Tyr Gln Asp Cys Asn Pro Gln Ala Cys Pro Val Arg Gly Ala
900 905 910

Trp Ser Cys Trp Thr Ser Trp Ser Pro Cys Ser Ala Ser Cys Gly Gly
915 920 925

Gly His Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Cys Thr Ser Pro Ala Pro Ser Pro
930 935 940

Gly Glu Asp Ile Cys Leu Gly Leu His Thr Glu Glu Ala Leu Cys Ala
945 950 955 960

Thr Gln Ala Cys Pro Glu Gly Trp Ser Pro Trp Ser Glu Trp Ser Lys
965 970 975

Cys Thr Asp Asp Gly Ala Gln Ser Arg Ser Arg His Cys Glu Glu Leu
980 985 990

Leu Pro Gly Ser Ser Ala Cys Ala Gly Asn Ser Ser Gln Ser Arg Pro
995 1000 1005

Cys Pro Tyr Ser Glu Ile Pro Val Ile Leu Pro Ala Ser Ser Met
1010 1015 1020

Glu Glu Ala Thr Asp Cys Ala Gly Phe Asn Leu Ile
1025 1030 1035

<210> 297
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser Thr Ala Val Ile Ser Ser Gln
1 5 10 15

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr
1 5 10

217/223

342-10PCT.txt

<210> 299
<211> 35
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His Lys Asp Phe Asp Cys Asn Thr Arg
1 5 10 15

Gln Pro Gly Cys Ser Asn Val Cys Phe Asp Glu Phe Phe Pro Val Ser
20 25 30

His Val Arg
35

<210> 300
<211> 38
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300

His Ser Phe Tyr Pro Lys Tyr Ile Leu Pro Pro Val Val Lys Cys His
1 5 10 15

Ala Asp Pro Cys Pro Asn Ile Val Asp Cys Phe Ile Ser Lys Pro Ser
20 25 30

Glu Lys Asn Ile Phe Thr
35

<210> 301
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301

Cys Leu Pro Asp Arg Pro Arg Asp His Val Lys Lys Thr Ile Leu
1 5 10 15

<210> 302
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302

Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His Lys Asp Phe Asp Cys
1 5 10

<210> 303
<211> 38
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303

Asn Asn Asp Val Ser Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly

1 5 342-10PCT.txt 15
10

Ser Asn Gln Asp Leu Gly Ala Gly Ala Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp
20 25 30

Asp Ser Ser Ser Arg Ile
35

<210> 304
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 304

Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln Asp
1 5 10 15

<210> 305
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 305

Cys Val Pro His Ser Arg Ser Arg Gly Pro Asn Leu
1 5 10

<210> 306
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 306

Cys Glu Leu Ser Gln Thr Pro His Pro His Ser Arg
1 5 10

<210> 307
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 307

Cys Leu Asp Ser Ala Gly Asn Asn Ala Gly Ile Gln Trp Gly
1 5 10

<210> 308
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

Cys Asn Arg Val Ser Lys Asn Pro Glu Met Leu Gln Thr Gly
1 5 10

<210> 309
<211> 2115

342-10PCT.txt

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

```
atgcttatat gttatgaatg ccaaaatgaa agaacattgt ggcgatgtgt ttcccaggat      60
ggggctgact acagtgtggg cgtgtgtgtc cctgattctt gtgctgaaga ggatgtgact      120
ctgatgtctc ggctggatac tttaagattc agaaatactt cttttttggc ccttccctc      180
tttcttttta caataaatc ttctccttg tctggtggga gtgtgaccag atgtgtgtgt      240
ggaaagatcc ccctggacac atttgctgcc gtatgtctgt tcatcacctt gctgggtctc      300
atcctccctc cggctggaac agtctgcgtg gcagctaggg aatgggggtc agcctgcagg      360
acatcgctgg aacacgggga acctctggcc acttacggga gtctgccact gagcgaggcg      420
gagagcaatg aacaaagaag cagaatccca cggacacact gccgggcaca tctcctcctg      480
tcagcagcct ccagcagagg aaaaaggttt ctaggagccg tggctcatgc tctggagtgc      540
tttcttggc agaagaatgt gccagccatc tggactacaa aggcaccagg tggcacctgc      600
tctgcactga atggcattcg tglcttgagt cttctttgga tcatctcggg acacaccagt      660
cagatgactg catggctgtc tttgggatgg aaagatggag ggcacgaaag gccactggtc      720
atgtctgggc catcagtggg aatcggagac accagagaag ccacgagtgg ttggttaagt      780
gcaagttcgt ttttaaatg gcatcagaat tcagacaaaag gaataacccc caaaggcata      840
ctcagatact ttctcagtca cctggtaagg ttgcagcctc ttcacctgta ttcaatgtgc      900
ttgttggttg gactgttctc tcttgttccc tggggacctg tctgggaaat gcccaaattc      960
cactgggata actgccggca agcatggtgg acgaatctgc tgttgctaaa taactttgtg     1020
tcggtcaaga atgcgtgcaa tggctggacc tggtaacctg ccaatgactt ccagttccac     1080
ctcaccacac cagtgattat cttcatccat gtaaagagta cacagatcct catcctcctt     1140
ggggccatgc tgttcttggc atctttcaca gccactgtc tgatcacctt ggcatataaa     1200
cttctgtcg tggctccatc agaaaccagg acttcccggg gagggctgct gaatgccagg     1260
ctgttcaccc tgtgcccttt ggttcatgga aaaagtgggt atgaaacttt tggctcggat     1320
gggaaagctg attgccttct tgcttccaaa cttctgaacc tttcaacctg cactggaaat     1380
gaacaagtgt gccctaaatg tacctttggg cttgtctgatt attccaatgg acatctcagg     1440
gatttggtt ccttttgcca tgtccagatc aaacataaca ttttggtta tttccttgta     1500
tttttcagtg aagaggcgat tgtattgtat ttctgtgagt actacacaaa gccctactgc     1560
cgatttgggc cagttcttgt gggcctcttt ctgagcattt acatgcacca aaaccaccag     1620
gaaaacattc tcagaaccaa gctgcagctc tctaccaagc cctccaccgg accctgtggg     1680
cggcggctgt gggctgagtc ctctttgcgt gccacggagg atatggaggt atggaagcgg     1740
ctccaggctt tgctgtcggg ttcacacctt gtctctttaa aggtgacaaa tcgaacacac     1800
aggagagcca agcagataaa aggccttcaat ggaaaagaat cttctccagg tctggtgaac     1860
cgtgtgcttt cttgggacat ctggagtttc ctgtccagca tcagttatgc tcgctacttg     1920
```

342-10PCT.txt

gtgcatccga ttctgatcat cctttacaat ggccttcagg aaacacttat tcaccacact 1980
 gacaccaaca tgttctatct ttctcttgga caccgtgtgc tgaccttcgt cactgggctg 2040
 gccctgacgc tgttcattga gaaaccatgt caggaactga agcagcacct gctgggccat 2100
 gaatgttctg gttaa 2115

<210> 310
 <211> 704
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 310

Met Arg Ile Cys Tyr Glu Cys Gln Asn Glu Arg Thr Leu Trp Arg Cys
 1 5 10 15

Val Ser Gln Asp Gly Ala Asp Tyr Ser Val Gly Val Cys Val Pro Asp
 20 25 30

Ser Cys Ala Glu Glu Asp Val Thr Leu Met Ser Arg Leu Asp Thr Leu
 35 40 45

Arg Phe Arg Asn Thr Ser Phe Leu Ala Pro Ser Leu Phe Leu Phe Thr
 50 55 60

Ile Asn Ser Ser Ser Leu Ser Gly Gly Ser Val Thr Arg Cys Ala Ala
 65 70 75 80

Gly Lys Ile Pro Leu Asp Thr Phe Ala Ala Val Cys Leu Phe Ile Thr
 85 90 95

Leu Leu Gly Leu Ile Leu Pro Pro Ala Gly Thr Val Cys Val Ala Ala
 100 105 110

Arg Glu Trp Gly Ser Ala Cys Arg Thr Ser Arg Glu His Gly Glu Pro
 115 120 125

Leu Ala Thr Tyr Gly Ser Leu Pro Leu Ser Glu Ala Glu Ser Asn Glu
 130 135 140

Gln Arg Ser Arg Ile Pro Arg Thr His Cys Arg Ala His Leu Leu Leu
 145 150 155 160

Ser Ala Ala Ser Ser Arg Gly Lys Arg Phe Leu Gly Ala Val Ala His
 165 170 175

Ala Leu Glu Cys Phe Ser Trp Gln Lys Asn Val Pro Ala Ile Trp Thr
 180 185 190

Thr Lys Ala Pro Gly Gly Thr Cys Ser Ala Leu Asn Gly Ile Arg Val
 195 200 205

342-10PCT.txt
 Leu Ser Leu Leu Trp Ile Ile Ser Gly His Thr Ser Gln Met Thr Ala
 210 215 220
 Trp Leu Ser Leu Gly Trp Lys Asp Gly Gly His Glu Arg Pro Leu Val
 225 230 235 240
 Met Ser Gly Pro Ser Val Gly Ile Gly Asp Thr Arg Glu Ala Thr Ser
 245 250 255
 Gly Trp Leu Ser Ala Ser Ser Phe Leu Lys Met His Gln Asn Ser Asp
 260 265 270
 Lys Gly Ile Thr Pro Lys Gly Ile Leu Arg Tyr Phe Leu Ser His Leu
 275 280 285
 Val Arg Leu Gln Pro Leu His Leu Tyr Ser Met Cys Leu Leu Val Gly
 290 295 300
 Leu Phe Ser Leu Val Pro Trp Gly Pro Val Trp Glu Met Pro Lys Phe
 305 310 315 320
 His Trp Asp Asn Cys Arg Gln Ala Trp Trp Thr Asn Leu Leu Leu Leu
 325 330 335
 Asn Asn Phe Val Ser Val Lys Asn Ala Cys Asn Gly Trp Thr Trp Tyr
 340 345 350
 Leu Ala Asn Asp Phe Gln Phe His Leu Thr Thr Pro Val Ile Ile Phe
 355 360 365
 Ile His Val Lys Ser Thr Gln Ile Leu Ile Leu Leu Gly Ala Met Leu
 370 375 380
 Phe Leu Ala Ser Phe Thr Ala Thr Ala Leu Ile Thr Leu Ala Tyr Lys
 385 390 395 400
 Leu Pro Val Val Ala Pro Ser Glu Thr Arg Thr Ser Arg Gly Gly Leu
 405 410 415
 Leu Asn Ala Arg Leu Phe Thr Leu Cys Pro Leu Val His Gly Lys Ser
 420 425 430
 Gly Tyr Glu Thr Phe Gly Leu Asp Gly Lys Ala Asp Cys Leu Leu Ala
 435 440 445
 Ser Lys Leu Leu Asn Leu Ser Thr Cys Thr Gly Asn Glu Gln Val Cys
 450 455 460
 Pro Lys Cys Thr Phe Gly Leu Ala Asp Tyr Ser Asn Gly His Leu Arg
 465 470 475 480

222/223

342-10PCT.txt

Asp Leu Asp Ser Leu Cys His Val Gln Ile Lys His Asn Ile Leu Ala
 485 490 495

Tyr Phe Leu Val Phe Phe Ser Glu Glu Ala Ile Val Leu Tyr Phe Val
 500 505 510

Glu Tyr Tyr Thr Lys Pro Tyr Cys Arg Phe Gly Pro Val Leu Val Gly
 515 520 525

Leu Phe Leu Ser Ile Tyr Met His Gln Asn His Gln Glu Asn Ile Leu
 530 535 540

Arg Thr Lys Leu Gln Leu Ser Thr Lys Pro Ser Thr Gly Pro Cys Gly
 545 550 555 560

Arg Arg Leu Trp Ala Glu Ser Ser Leu Arg Ala Thr Glu Asp Met Glu
 565 570 575

Val Trp Lys Arg Leu Gln Ala Leu Leu Ser Gly Ser His Pro Val Pro
 580 585 590

Leu Lys Val Thr Asn Arg Thr His Arg Arg Ala Lys Gln Ile Lys Gly
 595 600 605

Phe Asn Gly Lys Glu Ser Ser Pro Gly Leu Val Asn Arg Val Leu Ser
 610 615 620

Trp Asp Ile Trp Ser Phe Leu Ser Ser Ile Ser Tyr Ala Arg Tyr Leu
 625 630 635 640

Val His Pro Ile Leu Ile Ile Leu Tyr Asn Gly Leu Gln Glu Thr Leu
 645 650 655

Ile His His Thr Asp Thr Asn Met Phe Tyr Leu Phe Ser Gly His Arg
 660 665 670

Val Leu Thr Phe Val Thr Gly Leu Ala Leu Thr Leu Phe Ile Glu Lys
 675 680 685

Pro Cys Gln Glu Leu Lys Gln His Leu Leu Gly His Glu Cys Ser Gly
 690 695 700

<210> 311

<211> 21

<212> DNA

<213> künstliche Sequenz

<220>

<223> oligonukleotid

<400> 311

aaccgtgtgc tttcttggga c

342-10PCT.txt

<210> 312
<211> 19
<212> DNA
<213> künstliche Sequenz

<220>
<223> oligonukleotid

<400> 312
acattcatgg cccagcagg